

Aus der Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. Lars Timmermann

in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Neuroradiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Siegfried Bien

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Quantifizierung morphologischer Veränderungen meningealer Strukturen in magnetresonanztomographischen Untersuchungen

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin**

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Mark-Marcel Philippe Homberg

aus Heidelberg

Marburg, 2020

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:

11.12.2020

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan i.V. der Prodekan: Herr Prof. Dr. R. Müller

Referent: Herr Prof. Dr. H Strik

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. A. Jansen

Inhaltsverzeichnis

1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	1
2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	2
3	TABELLENVERZEICHNIS	4
4	EINLEITUNG	5
4.1	EINFÜHRUNG MENINGEN	6
4.1.1	<i>Anatomie und Physiologie</i>	<i>6</i>
4.1.1.1	Makroskopische Anatomie.....	6
4.1.1.2	Mikroskopische Anatomie.....	8
4.1.1.3	Liquorsystem.....	9
4.2	EINFÜHRUNG IN DIE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	10
4.2.1	<i>Funktionsweise der Magnetresonanztomographie</i>	<i>11</i>
4.2.2	<i>MRT-Sequenzen</i>	<i>15</i>
4.2.2.1	Die T1- und T2-Wichtung	15
4.2.2.2	Die FLAIR-Sequenz.....	16
4.2.2.3	Die 3D MP-RAGE-Sequenz.....	17
4.2.3	<i>Kontrastmittel.....</i>	<i>18</i>
4.2.4	<i>Darstellung der Meninges im MRT.....</i>	<i>19</i>
4.2.4.1	Darstellung der gesunden Meninges	19
4.2.4.2	Darstellung pathologisch veränderter Meninges	20
4.2.4.3	Kontrastmittelanreicherung der Meninges	23
5	THEMA DIESER DISSERTATION	25
6	MATERIAL UND METHODEN	27
6.1	GERÄTE UND SOFTWARE	27
6.2	MRT-SEQUENZEN UND KONTRASTMITTEL	27
6.3	DATENERHEBUNG	28
6.3.1	<i>Auswahl des Patientenkollektivs.....</i>	<i>28</i>
6.3.1.1	Versuchsgruppe	29
6.3.1.2	Kontrollgruppe	30
6.3.1.3	Reliabilitätsgruppe	30
6.3.2	<i>Methoden der Bildauswertung</i>	<i>31</i>
6.3.2.1	Messung des coronaren Durchmessers	32
6.3.2.2	Messung des axialen Durchmessers.....	36
6.3.2.3	Morphologische Beschreibung.....	40
6.3.3	<i>Entscheidungskriterien zur Diagnosefeststellung</i>	<i>41</i>

6.4	STATISTISCHE AUSWERTUNG	42
6.4.1	<i>Statistik der Beobachtungsgruppe</i>	42
6.4.1.1	Wilcoxon-Test	42
6.4.2	<i>Statistik der Krankheitsentitäten und diagnostischen Gruppen</i>	43
6.4.2.1	Deskriptive Statistik	44
6.4.3	<i>Morphologie und Signalverhalten der Beobachtungsgruppe</i>	44
6.4.4	<i>Kontrollgruppe</i>	45
6.4.5	<i>Vergleich zwischen Beobachtungs- und Kontrollgruppe</i>	45
6.4.5.1	Vergleich zwischen diagnostischen Gruppen und Kontrollgruppe	46
6.4.6	<i>Reliabilitätsanalyse</i>	47
6.4.6.1	Rangkorrelationsanalyse nach Spearman	47
7	ERGEBNISSE	48
7.1	STATISTIK DER BEOBACHTUNGSGRUPPE	48
7.1.1	<i>Deskriptive Statistik</i>	48
7.1.2	<i>Kolmogorov-Smirnov-Test</i>	49
7.1.3	<i>Wilcoxon-Test</i>	52
7.2	STATISTIK DER KRANKHEITSENTITÄTEN UND DIAGNOSTISCHEN GRUPPEN	52
7.2.1	<i>Deskriptive Statistik</i>	55
7.3	MORPHOLOGIE UND SIGNALVERHALTEN DER BEOBACHTUNGSGRUPPE	57
7.4	KONTROLLGRUPPE	63
7.4.1	<i>Deskriptive Statistik</i>	63
7.4.2	<i>Kolmogorov-Smirnov-Test</i>	63
7.5	VERGLEICH ZWISCHEN BEOBACHTUNGS- UND KONTROLLGRUPPE	66
7.5.1	<i>Mann-Whitney-Test</i>	66
7.5.2	<i>Vergleich zwischen diagnostischen Gruppen und Kontrollgruppe</i>	67
7.5.2.1	Vergleich Kontrolle gegen Entzündlich	69
7.5.2.2	Vergleich Kontrolle gegen Mechanisch	69
7.5.2.3	Vergleich Kontrolle gegen Neoplastisch	70
7.5.2.4	Vergleich Entzündlich gegen Mechanisch	70
7.5.2.5	Vergleich Entzündlich gegen Neoplastisch	71
7.5.2.6	Vergleich Mechanisch gegen Neoplastisch	71
7.6	RELIABILITÄTSANALYSE	72
7.6.1	<i>Deskriptive Statistik</i>	72
7.6.2	<i>Kolmogorov-Smirnov-Test</i>	73
7.6.3	<i>Nicht-parametrische Statistik</i>	75
7.6.3.1	Wilcoxon-Ranganalyse	75
7.6.3.2	Rangkorrelationsanalyse nach Spearman	75
8	DISKUSSION	77

8.1	VERDICKUNG DER MENINGEN	77
8.2	KRANKHEITSENTITÄTEN	81
8.2.1	<i>Mechanische Ursachen einer Kontrastmittelanreicherung</i>	82
8.2.2	<i>Entzündliche Ursachen einer Kontrastmittelanreicherung</i>	85
8.2.3	<i>Neoplastische Ursachen einer Kontrastmittelanreicherung</i>	86
8.2.4	<i>Ischämische Ursachen einer Kontrastmittelanreicherung</i>	89
8.2.5	<i>Literaturvergleich der Krankheitsentitäten</i>	89
8.3	MORPHOLOGIE UND SIGNALINTENSITÄT	91
8.4	MRT-TECHNIKEN	92
8.5	RELIABILITÄT UND METHODENKRITIK	94
8.6	AUSBLICK	96
9	ZUSAMMENFASSUNG	98
10	ABSTRACT	100
11	LITERATURVERZEICHNIS	102
12	ANHANG	110

1 Abkürzungsverzeichnis

3D	– dreidimensional
Abb.	– Abbildung
BWS	– Brustwirbelsäule
CI	– Konfidenzintervall
CT	– Computertomographie
DPTA	– Diethylentriaminpentaessigsäure
FLAIR	– Fluid Attenuated Inversion Recovery
GE	– Gradient echo
Gd	– Gadolinium
HF	– Hochfrequenz
IR	– Inversion Recovery
i.v.	– Intravenös
Kg	– Kilogramm
KG	– Körpergewicht
KM	– Kontrastmittel
LWS	– Lendenwirbelsäule
ml	– Milliliter
mm	– Millimeter
mmol	– Millimol
MP-RAGE	– Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo
MR	– Magnetresonanz
MRT	– Magnetresonanztomographie
ms	– Millisekunden
MW	– Mittelwert
NHB	– Non-Hodgkin-B(-Lymphom)
SA	– Standardabweichung
SDH	– Subduralhämatom
SE	– Spin-Echo
SIH	– Spontane intrakranielle Hypotension
SPACE	– Sampling Perfection with Application optimized Contrast using different flip-angle Evolutions
ST-PNET	– Supratentorieller-Primitiv Neuroektodermaler Tumor
T	– Tesla
TE	– Echozeit
TI	– Inversionszeit
TOF	– Time Of Flight
TR	– Repetitionszeit
ZNS	– Zentrales Nervensystem

2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schichtung der Meningen und angrenzende Räume.....	7
Abbildung 2: Ventrikelsystem.	10
Abbildung 3: Wasserstoffprotonen im Magnetfeld	12
Abbildung 4: Auswirkung des HF-Impulses	13
Abbildung 5: T1- und T2-Relaxation	14
Abbildung 6: Pulssequenzdiagramm	17
Abbildung 7: 3D MP-RAGE nach Kontrastmittelgabe.....	20
Abbildung 8: Pachymeningeale Signalerhöhung	22
Abbildung 9: Messung des coronaren Durchmessers 1	32
Abbildung 10: Messung des coronaren Durchmessers 2	33
Abbildung 11: Messung des coronaren Durchmessers 3	34
Abbildung 12: Messung des coronaren Durchmessers 4	35
Abbildung 13: Messung des axialen Durchmessers 1	36
Abbildung 14: Messung des axialen Durchmessers 2.....	36
Abbildung 15: Messung des axialen Durchmessers 3.....	37
Abbildung 16: Messung des axialen Durchmessers 4.....	38
Abbildung 17: Messung des axialen Durchmessers 5.....	39
Abbildung 18: Morphologie und Signalintensität.....	40
Abbildung 19 und 20: Häufigkeitsverteilung T1 + KM.....	50
Abbildung 21 und 22: Häufigkeitsverteilung 3D MP-RAGE + KM.....	51
Abbildung 23: Prozentuale Verteilung der Diagnosen	54
Abbildung 24: Mittelwerte der diagnostischen Gruppen	57
Abbildung 25 und 26: Signalintensität für Meningitis und Liquorpunktion.....	59
Abbildung 27 und 28: Signalintensität für Trepanation und Meningeosis	60

Abbildung 29 und 30: Signalintensität für Metastase und Gruppe Entzündlich	61
Abbildung 31 und 32: Signalintensität für die Gruppen Mechanisch und Neoplastisch.....	62
Abbildung 33 und 34: Häufigkeitsverteilung coronar in der Kontrollgruppe	64
Abbildung 35 und 36: Häufigkeitsverteilung axial in der Kontrollgruppe	65
Abbildung 37: Vergleich des Durchmessers zwischen Beobachtungsgruppe und Kontrollgruppe.....	67
Abbildung 38: Vergleich des Durchmessers zwischen diagnostischen Gruppen und Kontrollgruppe	68
Abbildung 39 und 40: Häufigkeitsverteilung der ReTest-Gruppe.....	74
Abbildung 41 und 42: Streudiagramme	76
Abbildung 43: Vergleich des Durchmessers zwischen diagnostischen Gruppen und Kontrollgruppe.....	80

3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen für eine pathologische Kontrastmittelanreicherung.....	21
Tabelle 2: Schichtdicke, Repititionszeit und Echozeit.....	27
Tabelle 3: Diagnosen	43
Tabelle 4: Deskriptive Statistik für T1 und 3D MP-RAGE	48
Tabelle 5: Deskriptive Statistik für die Gruppe „Entzündlich“	55
Tabelle 6: Deskriptive Statistik für die Gruppe „Mechanisch“	55
Tabelle 7: Deskriptive Statistik für die Gruppe „Neoplastisch“	56
Tabelle 8: Häufigkeit und prozentuale Verteilung der Morphologie	58
Tabelle 9: Häufigkeit und prozentuale Verteilung des Signalverhaltens	58
Tabelle 10: Deskriptive Statistik für 3D MP-RAGE der Kontrollgruppe.....	63
Tabelle 11: Vergleich der Beobachtungsgruppe gegen die Kontrollgruppe.....	66
Tabelle 12: Mann-Whitney-Test Kontrollgruppe gegen „Entzündlich“	69
Tabelle 13: Mann-Whitney-Test Kontrollgruppe gegen „Mechanisch“	69
Tabelle 14: Mann-Whitney-Test Kontrollgruppe „Neoplastisch“	70
Tabelle 15: Mann-Whitney-Test „Entzündlich“ gegen „Mechanisch“	70
Tabelle 16: Mann-Whitney-Test „Entzündlich“ gegen „Neoplastisch“	71
Tabelle 17: Mann-Whitney-Test „Mechanisch“ gegen „Neoplastisch“	71
Tabelle 18: Deskriptive Statistik Reliabilitätsgruppe	72
Tabelle 19: Wilcoxon-Ranganalyse Beobachtungs- und ReTest-Gruppe.	75
Tabelle 20: Vergleich Beobachtungsgruppe gegen Kontrollgruppe.....	80
Tabelle 21: Ursachen einer Kontrastmittelanreicherung und Literaturvergleich	90

4 Einleitung

Bei vielen Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchungen lässt sich eine Kontrastmittel (KM)-Anreicherung der Meningen feststellen, welche durch eine erhöhte Signalintensität gekennzeichnet ist. Eine diskrete Kontrastmittelanreicherung findet sich bei etwa der Hälfte der normalen Bevölkerung und stellt sich beim Gesunden als dünne (<2 Millimeter), geradlinig unterbrochene Hyperintensität dar, die vor allem in der Nähe des Sinus sagittalis superior in Erscheinung tritt. (Antony et al. 2015)

Durch den dreischichtigen Aufbau der Meningen können gegebenenfalls nur einzelne Schichten pathologische Veränderungen zeigen, was die Beurteilung und Diagnose vieler Erkrankungen des zentralen Nervensystems und der Meningen erschwert.

Treten Veränderungen der Meningen auf, reichern sie bei KM-unterstützten MRT-Aufnahmen Kontrastmittel an und erscheinen in der Bildgebung verdickt. Neben benignen Erkrankungen wie dem Liquorunterdrucksyndrom sind oft iatrogene Veränderungen, z.B. durch Lumbalpunktion, oder maligne Erkrankungen für eine KM-Anreicherung der Hirnhäute verantwortlich. Krankheitsbedingte Veränderungen sind häufig auf Infektionen, z.B. Meningitis, zurückzuführen, können aber auch entzündlich-autoimmun bedingt sein, z.B. durch Sarkoidose oder Rheuma. Nicht zu vernachlässigen sind zudem neoplastische Ursachen für eine KM-Anreicherung der Meningen, wie eine Meningeosis neoplastica.

Die Magnetresonanztomographie hat sich dabei in den letzten Jahrzehnten bei der Beurteilung verdickter Meningen bewährt, gerade dreidimensionale magnetization-prepared rapid acquisition gradient-echo (3D MP-RAGE) Sequenzen bieten viele Vorteile im Vergleich zu normalen T1-Sequenzen. Neben einer besseren Bildqualität und einem besseren Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz, zeichnen sie sich durch eine exzellente Gefäßdarstellung bei reduzierten Blutflussartefakten aus.

Eine systematische Analyse des Durchmessers, der Morphologie und Signalintensität verdickter und Kontrastmittel-anreichernder Meningen sowie der zugrundeliegenden Pathologien wurde jedoch in keinem größeren Patientenkollektiv vorgenommen, insbesondere nicht bei kontrastmittelunterstützten 3D MP-RAGE-Sequenzen.

Die hier vorgelegte Arbeit soll den subjektiven Eindruck verdickter Meningen bei der neuroradiologischen Befundung objektivieren, den Zusammenhang zwischen morphologischen Veränderungen der Meningen und deren ursächliche Erkrankungen bei unterschiedlichen MRT-Verfahren quantifizieren sowie vorhandene Studienergebnisse evaluieren und damit eine Basis für die neuroradiologische Befundung erkrankter Meningen liefern.

4.1 Einführung Meningen

4.1.1 Anatomie und Physiologie

Die Hirnhäute, bzw. Meningen („Meninx encephali“ von griechisch „méninx“ – Haut, „enképhalos“ – Gehirn) sind die bindegewebigen Hüllen im Inneren des Schädels, welche das Gehirn umgeben. Ihre Unterteilung erfolgt in die harte Hirnhaut (Pachymeninx, Dura mater encephali) und in die weiche Hirnhaut (Leptomeninx), welche nochmals in Arachnoidea mater und Pia mater (im Folgenden Arachnoidea und Pia) unterteilt werden kann.

4.1.1.1 *Makroskopische Anatomie*

Embryologisch entwickeln sich die Meningen aus einer Vorläuferschicht, der Meninx primitiva. Diese stammt aus mesenchymalen Elementen und Teilen der Neuralleiste ab und teilt sich in zwei unterschiedliche Schichten auf: eine innere, genannt Endomeninx, und eine äußere, genannt Ektomeninx. (Patel und Kirmi 2009, S. 559)

Die Endomeninx differenziert sich weiter in Arachnoidea und Pia und stammt sowohl vom Mesoderm als auch vom Ektoderm ab. Die Ektomeninx stammt nur

vom Mesoderm ab und bildet die Dura mater (im Folgenden Dura) und die Knochen des Neurokraniums.

Die Pachymeninx besteht aus faserreichem Bindegewebe und bildet die äußerste Hülle. Sie liegt der Schädelkalotte bzw. der Spinalkanalwand an oder ist mit ihr verbunden. Diese Hülle wird von zwei Durablättern geformt, die, mit Ausnahme der Hirnsinus, intrakraniell miteinander verwachsen sind.

Das Stratum periostale ist die äußere Schicht und gleichzeitig das Periost des Schädels. Das Stratum meningeale, die innere Schicht, bildet Großhirnsichel (Falx cerebri), Kleinhirnsichel (Falx cerebelli) und Kleinhirnzelt (Tentorium cerebelli). Diese Duraduplikaturen bilden gemeinsam das Hirnskelett. Spinal sind die Durablätter nicht miteinander verwachsen, zwischen ihnen befindet sich der Epiduralraum, der mit einem Venenplexus und Fettgewebe ausgefüllt ist.

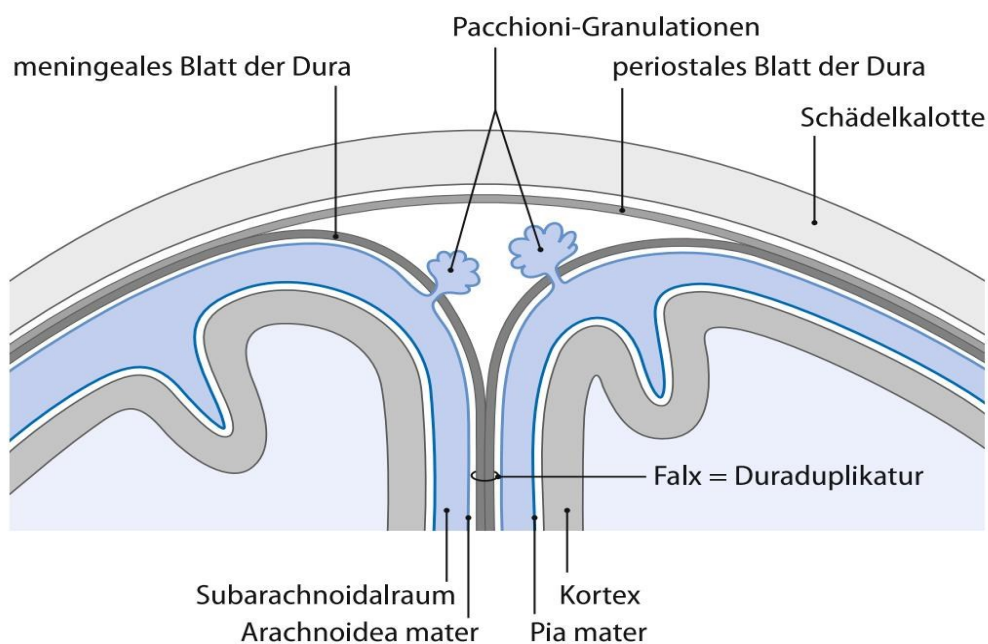


Abbildung 1: Schichtung der Meningen und angrenzende Räume (Linn et al. 2011, Abb. 1.3, S. 5)

Die Leptomeninx besteht aus zwei Blättern, der avaskulären Arachnoidea mater (Spinnwebhaut) und der gefäßreichen Pia mater.

Die Arachnoidea liegt der Innenseite der Dura an. Zwischen den beiden befindet sich ein flüssigkeitsgefüllter kapillarer Spalt, ein Subduralraum ist unter physiologischen Bedingungen allerdings nicht vorhanden.

Weiter innen folgt der Subarachnoidalraum (Spatium subarachnoideum), begrenzt durch die Arachnoidea außen und die Pia innen. Er ist mit Liquor cerebrospinalis gefüllt und enthält die oberflächlichen Arterien und Venen des Gehirns und des Rückenmarks und wird von Bindegewebestrabekeln, Überresten der sich differenzierenden Endomeninx aus der Embryonalentwicklung, durchzogen. Zusätzlich ziehen Brückenvenen vom Subarachnoidalraum durch Arachnoidea und Dura in die Sinus durae matris. Im Bereich der venösen Sinus wölben sich von der Arachnoidea ausgehend die sog. Arachnoidalzotten (Pacchioni-Granulationen, Granulationes arachnoidales) in die Sinus durae matris vor. (Linn et al. 2011, S. 5)

Die Pia ist mit der Oberfläche des Gehirns verwachsen und liegt der Membrana gliae limitans superficialis auf, welche durch Astrozytenfortsätze gebildet wird. Die Pia folgt der Gyrierung und zieht dementsprechend in alle Sulci und Fissuren, anders als beispielsweise Arachnoidea oder Dura (Abbildung 1). In das ZNS eintretende Gefäße sind anfangs noch von der Pia umgeben, um welche sich beim Eintreten trichterförmige Hohlräume bilden, die Virchow-Robin-Räume. (Aumüller und Wurzing 2010)

4.1.1.2 Mikroskopische Anatomie

Mikroskopisch stellen sich die Hirnhäute als bindegewebige Schicht dar, die von epitheloiden Zellverbänden aus modifizierten Fibroblasten, dem sog. Neurothel, durchzogen wird.

Die Dura besteht aus straffem, geflechtartigem Bindegewebe, den Übergang zur Arachnoidea bildet die sog. Duragrenzschicht (Lamina neurothelialis der Dura) aus mehreren Lagen flacher Fibroblasten. Die Wände der venösen Sinus durae matris bestehen aus Endothel und Dura-Bindegewebe.

Die weiche Hirnhaut ist aus Meningealzellen und zarten Kollagenfasern aufgebaut. Die Abgrenzung der Arachnoidea zur Dura ist durch das Arachnoidea-Neurothel gegeben, das aus mehreren Lamellen flacher Zellen besteht, die durch

Tight-junctions verbunden sind und eine Diffusionsbarriere darstellen (Blut-Liquor-Schranke). (Lüllmann-Rauch und Paulsen 2012)

4.1.1.3 *Liquorsystem*

Da das Gehirn weder Lymphe noch Lymphgefäße besitzt, erfüllt der Liquor, neben dem Schutz des Gehirns gegenüber mechanischer Belastung, die Lymphfunktion. Es handelt sich um eine normalerweise klare, farblose Flüssigkeit mit geringer Zellzahl, die im Subarachnoidalraum durch den Austausch mit der Gewebsflüssigkeit zwischen den Nervenzellen zur Konstanz des chemischen Milieus beiträgt. Gewährleistet wird dies durch die Auskleidung der Liquorräume mit Ependymzellen, die mangels Tight-junctions kein Diffusionshindernis für die meisten Moleküle darstellen. Somit kann ein reger Austausch zwischen Bestandteilen des Liquors und beispielsweise Abbauprodukten der Nervenzellen erfolgen. (Aumüller und Wurzinger 2010)

„Beim Menschen befinden sich 100-160 ml Liquor cerebrospinalis in den Liquorräumen. In 6-8 Stunden werden ca. 150 ml ausgetauscht, d.h. gebildet und rückresorbiert. Dies bedeutet, dass der Liquor pro Tag etwa dreimal ausgetauscht wird.“ (Aumüller und Wurzinger 2010)

Die Sekretion des Liquors erfolgt durch einen energieabhängigen Prozess über gefäßreiches Pia-Gewebe, die Plexus choroidei des dritten, vierten und der lateralen Ventrikel in die inneren Liquorräume. Anschließend zirkuliert er in bestimmten Richtungen innerhalb des ZNS (Abbildung 2). Dies wird einerseits durch die Ependymzellen mit ihren apikalen Kinozilien gewährleistet, mit denen sie einen Liquorfluss erzeugen. Andererseits wird durch den pulsierenden Blutfluss und der daraus resultierenden zyklischen Ausdehnung des Gehirns das Nervenwasser von den inneren Liquorräumen durch die Foraminae Monroi und Luschkae, Aquädukt und IV. Ventrikel in den Wirbelkanal und von dort aus in die äußeren Liquorräume gepresst, wo es die Pacchioni-Granulationen wiederaufnehmen und der Blutbahn zuführen. (Strik und Prommel 2010, S. 230)

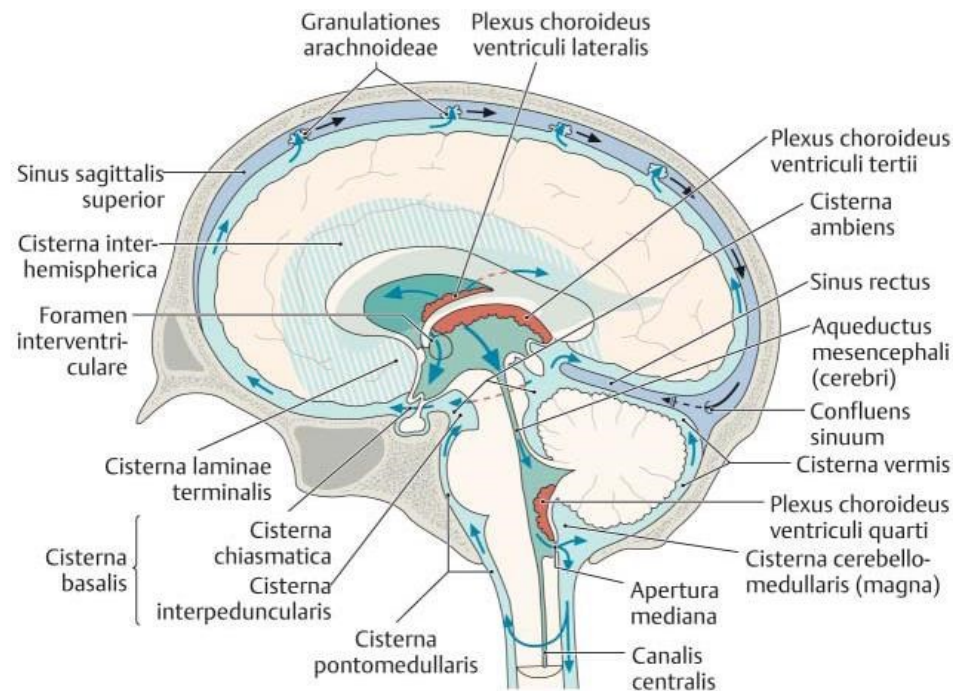


Abbildung 2: Ventrikelsystem. Liquor wird in den Plexus choroidei gebildet und zirkuliert von den lateralen Ventrikeln über das Foramen interventriculare, dritten Ventrikel, Aqueductus mesencephali, vierten Ventrikel, Aperturæ mediana ventriculi quarti (Magendi) und lateralis ventriculi quarti (Luschkae) in die äußeren Liquorräume, von wo es parietal aufsteigt und in den Granulationes arachnoideae resorbiert wird. (Aumüller und Wurzingen 2010, Abb. N-1.44, S. 1050)

4.2 Einführung in die Magnetresonanztomographie

Das Prinzip der magnetischen Kernspinresonanz wurde bereits 1946 entdeckt und fand damals in der chemischen Analyse, bei physikalischen Versuchen und in der Biologie Anwendung. Der medizinische Einsatz erfolgte allerdings erst in den 1980er Jahren bei speziellen klinischen Fragestellungen des Zentralnervensystems, in Form von Magnetresonanztomographen. Mit der Weiterentwicklung gelang schließlich der Einzug in die flächendeckend standardisierte bildgebende Diagnostik. Seit dieser Zeit erstreckt sich die MRT-Technik auf immer größere Anwendungsgebiete und ist heutzutage mit einem breiten Indikationsspektrum in der Medizin etabliert. Zahlreiche Studien belegen zudem ihre Überlegenheit gegenüber anderen diagnostischen Verfahren, sodass

grundlegende Kenntnisse für die tägliche Praxis hilfreich sind. (Reiser und Semmler 1992)

4.2.1 Funktionsweise der Magnetresonanztomographie

Der Magnetresonanztomograph besteht aus folgenden Systemkomponenten:

- „Supraleitender Magnet (für das Hauptmagnetfeld B_0)
 - Hochfrequenzsender (Larmorfrequenzsender)
 - Gradientenspulen (Magnetfelder: Z-Gradient, Ortskodierung)
 - Empfangsspulen
 - Untersuchungstisch
 - Computerkonsole (Steuerung, Berechnung, Ausgabe)
 - Abgeschirmter MRT-Untersuchungsraum (Faradayscher Käfig)“
- (Pabst et al. 2013)

Die Magnetspule des supraleitenden Magneten wird durch flüssigen Stickstoff und flüssiges Helium auf minus 269°C abgekühlt, wodurch der Widerstand der Spule auf nahezu null gesetzt wird. Nur dadurch können die extrem starken Magnetfelder aufrechterhalten werden. (Pabst et al. 2013)

Die Funktionsweise des MRT beruht auf dem Phänomen der Kernresonanz, das alle Atomkerne mit ungerader Nukleonenzahl (Protonen und Neutronen) zeigen. Jedes Proton besitzt infolge seiner elektrischen Ladung einen spontanen Eigendrehimpuls um seinen eigenen Schwerpunkt, den sog. Kernspin. Dieser Kernspin ist eine Grundeigenschaft der Elementarteilchen, wobei jedes Element seine spezifische Frequenz besitzt. Da bewegte Ladungen ein magnetisches Moment erzeugen, entsteht ein messbares, magnetisches Feld. Somit kann man sich die Atomkerne als winzige Dipolmagnete vorstellen, die ohne den Einfluss eines äußeren Feldes zufällig ausgerichtet sind und sich deshalb wechselseitig ausgleichen. Legt man allerdings ein äußeres Magnetfeld B_0 an, richten sich die Atomkerne nach den Feldlinien aus (Längsmagnetisierung) und bewegen sich wie ein Kreisel um die Feldachse. Die Mittelachse der Kreiselbewegung kann

jedoch nur parallel oder antiparallel (im Verhältnis 1.000.007:1.000.000 bei 1 Tesla) zur Feldachse stehen. Da das Verhältnis leicht zu den parallel kreiselnden Protonen verlagert ist, hebt sich ihre Wirkung nicht gänzlich auf (Abb. 3) sodass ein Vektor auf der B_0 -Achse entsteht. (Jansen et al. 2008; Pabst et al. 2013)

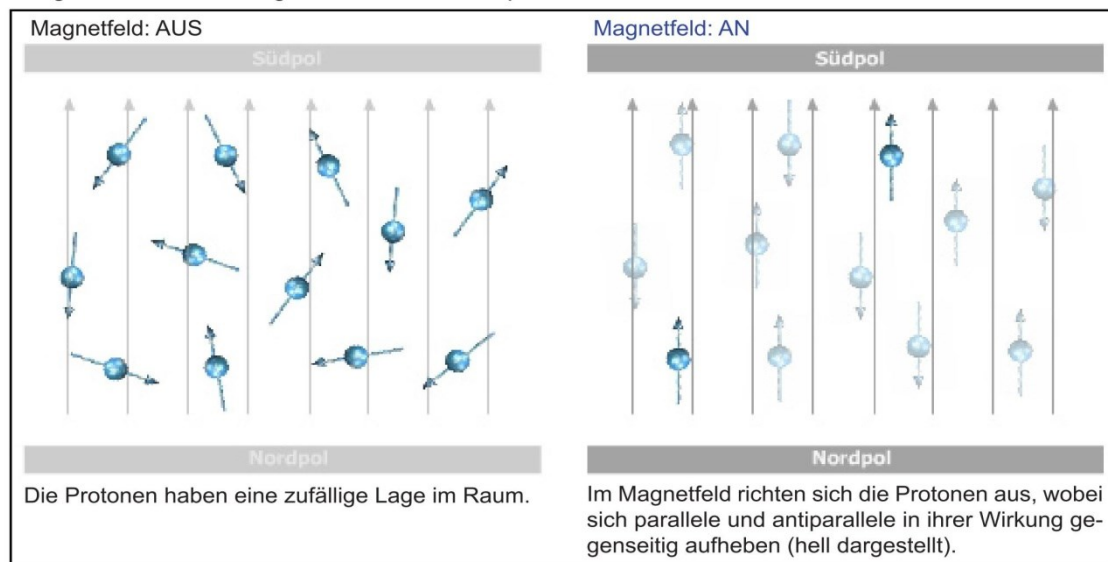


Abbildung 3: Wasserstoffprotonen im Magnetfeld. (Pabst et al. 2013, Abb. 5, S. 5)

Die Frequenz der zuvor beschriebenen Kreisbewegung, die sog. Larmorfrequenz, hängt von zwei verschiedenen Faktoren ab: der gyromagnetischen Konstanten γ , die charakteristisch für jedes Element ist, und der Stärke des Magnetfeldes B_0 in Tesla. Es gilt:

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0$$

Um im MRT ein Signal zu erzeugen, wird ein Hochfrequenz(HF)-Impuls erzeugt, der mit der Larmorfrequenz konkordant sein muss, damit eine Energieübertragung stattfinden kann. Die Protonen synchronisieren ihre Kreisbewegung (sie sind phasengleich) und richten sich je nach Energie und Dauer des HF-Impulses antiparallel (180°) aus. Diesen Zustand bezeichnet man als Kernresonanz. Daraus resultiert, dass M_0 nun nicht mehr an der B_0 -Achse

ausgerichtet ist, sondern um 90° „verkippt“ und in einer Spiralbewegung um B_0 in der XY-Ebene präzediert. (Abb. 4)

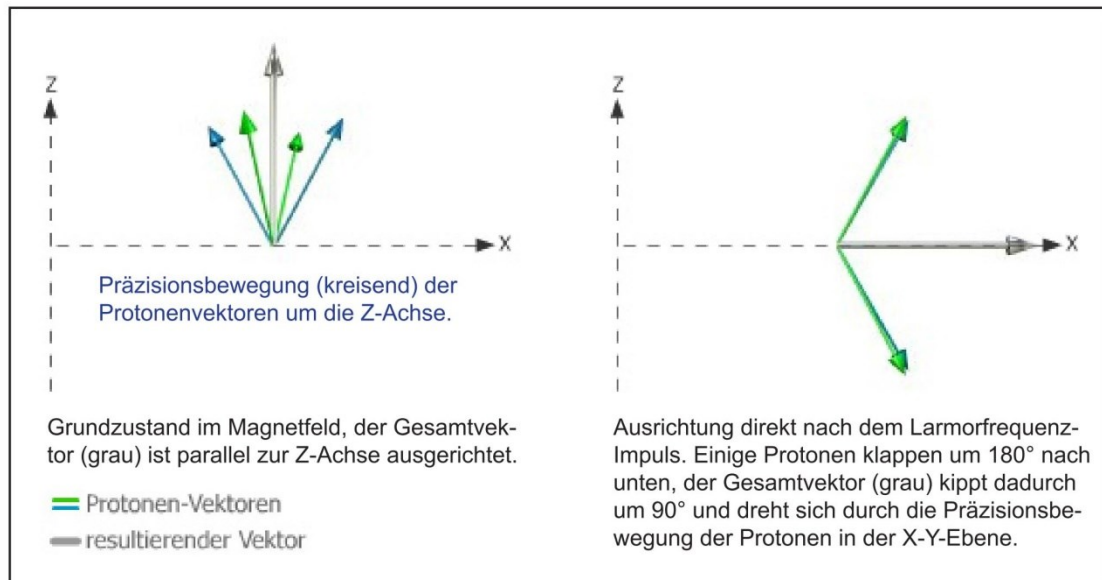


Abbildung 4: Auswirkung des HF-Impulses mit der spezifischen Larmorfrequenz.

(Pabst et al. 2013, Abb. 6, Seite 6)

Wird der HF-Impuls abgeschaltet, durchlaufen die Protonen bei der Energieabgabe unterschiedliche Energieniveaus und dephasieren dabei. Ist ihre Energie vollständig an das umliegende Gewebe abgegeben, sind sie wieder entlang der Magnetfeldlinien ausgerichtet. Dabei nimmt die Quermagnetisierung (transversaler Vektor) ab, während die Längsmagnetisierung (longitudinaler Vektor) wieder zunimmt.

Dies ist wichtig, um das Prinzip der T1- und T2-Relaxation zu verstehen: nach dem 90° HF-Impuls beträgt die Längsmagnetisierung null. Durch Wechselwirkung zwischen Spins und der Umgebung wird sie mit Abschalten des HF-Impulses mit der Zeitkonstanten T1 wiederhergestellt (Exponentialfunktion: Zeit in der 63,3% wiederhergestellt ist).

Die T2-Relaxation beschreibt den Zerfall der Quermagnetisierung, welche durch Spin-Spin Interaktionen nach Abschalten des HF-Impulses auftritt. Sie nimmt exponentiell und inhomogen mit der Zeitkonstanten $T2^*$ ab (Zeit in der Quermagnetisierung auf 36,7% gefallen ist). (Abb. 5)

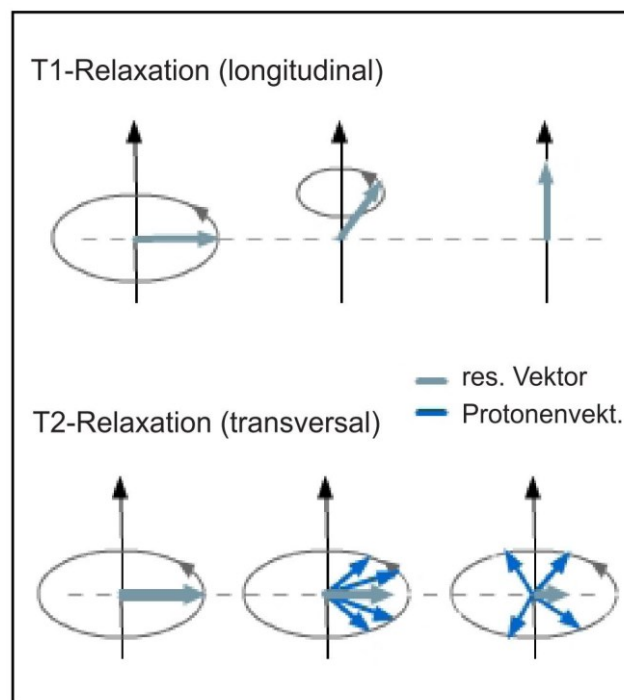


Abbildung 5: T1- und T2-Relaxation. (Pabst et al. 2013, Abb. 7, Seite 7)

Grundlage des messbaren MR-Signals ist die abgestrahlte Energie der sich bewegenden Magnetfelder während der Relaxation. „Das Signal ist abhängig von der Protonendichte, vom Magnetfeld B_0 des Tomographen, von der T1-Relaxationszeit (wie schnell das Gewebe wieder erregt werden kann) und der T2-Relaxationszeit (Länge des Signals).“ (Pabst et al. 2013)

Aufgrund ungleicher Protonendichten, T1- und T2-Relaxationszeiten der Gewebe, ergeben sich unterschiedliche Kontraste in der MR-Bildgebung. (Jansen et al. 2008; Pabst et al. 2013)

4.2.2 MRT-Sequenzen

Durch verschiedene Gradienten kann die Schichtdicke und Ortskodierung vorgenommen werden, die dann über Fouriertransformation in Bilder umgerechnet wird. Um Bilder zu akquirieren, muss man die Schichten allerdings mehrfach anregen und messen. „Der Bildkontrast wird dabei durch die T1-Wichtung (Repetitionszeit/TR) und die T2-Wichtung (Echozeit/TE) bestimmt.“ (Pabst et al. 2013)

Mit der Repetitionszeit ist die Zeit zwischen zwei HF-Impulsen gemeint, in der die Protonen wieder ihren Ausgangszustand erreichen können, bzw. wieder entlang der Magnetfeldlinien ausgerichtet sind. Bei großer TR ist auch die Längsmagnetisierung der Protonen groß, ebenso wie das Signal bei erneuter Anregung.

Die Echozeit beschreibt die Zeit zwischen HF-Impuls und der Signaldetektion. (Pabst et al. 2013)

4.2.2.1 Die T1- und T2-Wichtung

Bei der T1-Wichtung wird eine kurze TR ($<600\text{ms}$) zwischen zwei HF-Impulsen gewählt. Es handelt sich um eine Pulssequenz, da mehr als ein HF-Impuls verwendet wird. Bei dieser Repetitionszeit von unter 600ms (bei $1,5\text{ T}$) geben Gewebe mit kurzer T1-Relaxation ein hohes Signal ab. Die Differenz der Signalintensitäten wird durch die Differenz der T1-Relaxationen unterschiedlicher Gewebe bestimmt, wobei sich Flüssigkeiten, wie z.B. Liquor, dunkel darstellen.

Um ein T2-gewichtetes Bild zu erzeugen, kann eine Spinecho-Pulssequenz benutzt werden. Ein 180° -Impuls (bei $\text{TE}/2$) folgt dem zuvor schon verwendeten 90° -Impuls. Dies ist notwendig, um die Magnetfeldinhomogenitäten auszugleichen, die durch die beschleunigte Querrelaxation T2^* entstehen. Das durch den 180° -Impuls bis zu seinem Maximum zum Zeitpunkt der Datenauslese (nach der TE) wieder anwachsende Signal wird Spinecho genannt. Durch diesen zusätzlichen Impuls von 180° verläuft die Querrelaxation nun mit der

gewebespezifischen Konstanten T_2 . Die TE wird lang gewählt, um den bestmöglichen Kompromiss aus Kontrast und Signalintensität zu erreichen. So ist z.B. bei einer Verzögerung von 60ms in Geweben mit kurzem T_2 schon kein Signal mehr messbar, bei zu kurzer TE der Kontrast zwischen den Geweben aber nicht ausreichend. Im Gegensatz zu T_1 -gewichteten Bildern, sind Flüssigkeiten bei T_2 -Bildern hell. (Jansen et al. 2008; Pabst et al. 2013)

Zusammenfassend kann gelten:

T_1 -gewichtet (TR/TE kurz)

T_2 -gewichtet (TR/TE lang)

4.2.2.2 Die FLAIR-Sequenz

Die Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-(FLAIR-)Sequenz beruht auf der Inversion-Recovery-(IR-)Technik, die eine Impulsabfolge von 180° - 90° - 180° -Spinecho nutzt. Sie basiert im Prinzip auf einer SE-Pulssequenz mit einem vorgeschalteten 180° -Inversionsimpuls. Dadurch wird der longitudinale Vektor in die entgegengesetzte Richtung von B_0 gedreht und relaxiert nach Ende des Impulses wieder in Richtung Ausgangslage. Wird nun innerhalb der T_1 -Relaxation ein 90° -Impuls zu einem Zeitpunkt TI (=Inversionszeit) erzeugt, so wird die Längsmagnetisierung in die Transversalebene „gekippt“. Der Rest erfolgt analog der SE-Sequenz. Die Längsmagnetisierung zum Zeitpunkt TI kann dann über die Stärke des ausgelesenen Signals detektiert werden. Die IR-Sequenz zeichnet sich durch einen hohen T_1 -Kontrast aus, weitere Kontrastoptionen bieten eine geeignete Wahl von TR und TE. Über Manipulation der TI können zudem bestimmte Gewebetypen oder Substanzen selektiv unterdrückt werden. Die FLAIR-Sequenz nutzt dies zur Unterdrückung des Liquorsignals und verhindert sog. signalanhebende „Inflow“-Effekte von langsam fließenden Gefäßen. (Jansen et al. 2008)

Dadurch lassen sich „echte“ meningeale Signalerhöhungen von rein vaskulären Signalanhebungen differenzieren, die auf T_1 -gewichteten Sequenzen hyperintens erscheinen würden. Dies ist z.B. besonders günstig in der frühen

Erkennung viraler Meningitiden, um eine genaue Aussage treffen zu können, um welche Art der Signalerhöhung es sich handelt. (Ahmad et al. 2015, S. 11)

4.2.2.3 Die 3D MP-RAGE-Sequenz

Schon 1981 wurde die erste dreidimensionale MRT-Sequenz für die Darstellung des ZNS entwickelt. Im klinischen Alltag wurden aber immer noch zweidimensionale SE-Sequenzen verwendet, da sie wesentlich kürzere Akquisitionszeiten verlangten, als die langsamen 3D-Sequenzen. Mit der Einführung von Gradientenecho-(GE-)Sequenzen konnte zwar die Akquisitionszeit verkürzt werden, allerdings erreichten die GE-Sequenzen nicht das Kontrastvermögen von T1- und T2-SE-Sequenzen. Mit der Einführung der 3D-GE-Technik mit kurzer TR in das klinische Setting erfolgte auch deren Weiterentwicklung über einen vorgeschalteten „magnetisation-preparation“-Impuls (z.B. „Turbo-FLASH“), der die Akquisitionszeit noch einmal drastisch verkürzte. Diese 3D Turbo-FLASH-Technik, die „magnetisation-prepared rapid-acquisition-gradient-echo-(MP-RAGE-)Sequenz, wurde 1990 von Mugler und Brookeman eingeführt. (Fellner et al. 1996, S. 199)

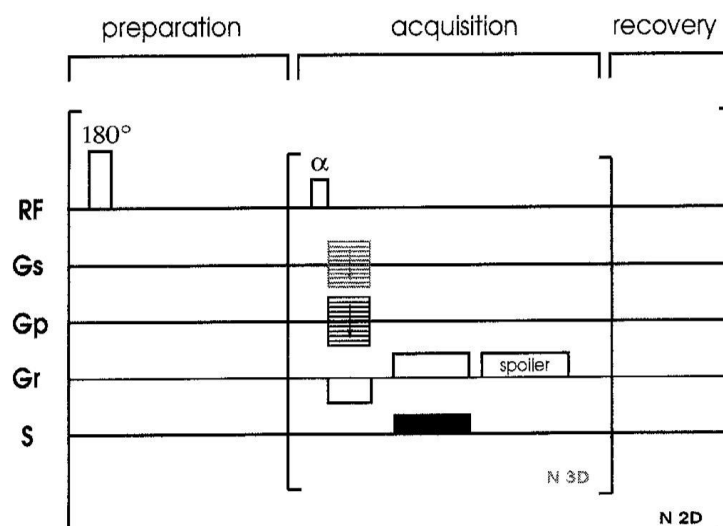


Abbildung 6: Pulssequenzdiagramm. Man kann die 3D MP-RAGE Sequenz in drei Teile aufteilen: Vorbereitung (preparation), Datengenerierung (acquisition), und Wiederherstellung (recovery) für zusätzliche Kontrastkontrolle. (Fellner et al. 1996, S. 200)

Die MP-RAGE-Sequenz nutzt einen 180° -Inversionsimpuls, analog der IR-Technik, um einen starken T1-Kontrast zu generieren (Abb. 6). Nach der TI folgt dem Inversionsimpuls eine FLASH-Sequenz, um Bilddaten zu akquirieren. Aufgrund des starken Kontrastes, ausgelöst durch den IR-Impuls, können TR, TE und Anregungswinkel („flip-angle“) extrem kurz bzw. klein gehalten werden und ermöglichen so eine rasche Bildgebung. Zusätzlich wird nach der FLASH-Sequenz eine sog. „magnetisation-recovery“ als Kontrast-Kontroll-Mechanismus durchgeführt. (Fellner et al. 1996, S. 200)

Vorteile der 3D MP-RAGE-Sequenz im Vergleich zu normalen SE-Sequenzen sind eine bessere Abgrenzung zwischen grauer- und weißer Substanz und zwischen kleinen anatomischen Strukturen sowie eine Reduktion von Blutflussartefakten (post-Gadolinium). (Fellner et al. 1996, S. 199)

Fellner et al. beobachteten zudem eine relativ hohe Signalintensität der Gefäße in MP-RAGE-Sequenzen im Gegensatz zu SE-Sequenzen, was sie auf verstärkte sog. „time-of-flight“-Effekte (TOF) zurückführten. Diese Effekte entstehen durch sich bewegend Protonen (z.B. Blut in Gefäßen), die während Pulssequenzen die angeregte Gewebeschicht durchfließen und dadurch Signalintensitätsunterschiede hervorrufen.

Farn und Mirowitz beschreiben eine signifikante Erhöhung der Kontinuität meningealer KM-Anreicherung sowie der totalen KM-Anreicherung der Meningen bei KM-unterstützten 3D-GE-Sequenzen im Vergleich zu 2D-SE-Sequenzen. Wichtig sei die Erkenntnis, dass KM-Anreicherungen der Meningen bei 3D-GE-Sequenzen nicht als pathologisch eingestuft werden sollten, um eine korrekte Interpretation dieser Bilddaten zu gewährleisten. (Farn und Mirowitz 1994, S. 134)

4.2.3 Kontrastmittel

MRT-Kontrastmittel sind paramagnetische Kontrastverstärker, die Gadolinium (Gd) aus der Gruppe der Lanthanide enthalten und intravenös (i.v.) appliziert werden. Sie wirken direkt durch Veränderung der Protonendichte oder indirekt durch Veränderung der T1- und/ oder T2-Zeit. (Pabst et al. 2013) Die

Funktionsweise beruht auf einer Verkürzung der T1-Relaxation von benachbarten Protonen (Wasser), was wiederum zu einer Erhöhung des Kontrastes führt. (Ahmad et al. 2015, S. 11) Genau genommen beschleunigen Kontrastmittel sowohl die T1- als auch die T2-Relaxation zu ungefähr gleichen Anteilen, die T1-Effekte dominieren aber unter extrazellulären Standardkonzentrationen. (Caravan et al. 1999, S. 2294)

Aufgrund der Giftigkeit freier Gd-Ionen verwendet man Chelatbildner, wie z.B. Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA), zur Komplexierung, wobei die übliche Dosierung des Gd-Chelatgemisches 0,1mmol/kgKG beträgt. (Jansen et al. 2008)

4.2.4 Darstellung der Meningen im MRT

Die Darstellung der Meningen im MRT hängt unter anderem von der gewählten Sequenz, einer möglichen KM-Gabe oder dem Vorhandensein von Pathologien ab. Eine Irritation der Meningen, sei es entzündlich, metabolisch oder mechanisch bedingt, kann zu einer meningealen Signalerhöhung führen. (Rigakos et al. 2017, S. 14) Allerdings kann sich auch bei gesunden Meningen eine lineare Hyperintensität der Hirnhäute zeigen. Im Folgenden sollen die möglichen Unterschiede in der Darstellung gesunder und kranker Meningen herausgearbeitet werden.

4.2.4.1 Darstellung der gesunden Meningen

Die gesunde Dura stellt sich auf Routine-MRTs ohne KM-Gabe isointens zur Schädelkalotte dar und ist nahezu nicht von benachbarten Strukturen abzugrenzen. Eine Ausnahme bilden hierbei die Falx, das Tentorium und die venösen Sinus. (Kuzma und Goodman 1996, S. 303)

Bei bestimmten Sequenzen, die eine kurze TR verwenden, können die Meningen allerdings als dünne, diskontinuierliche und hypointense Linien vom Gehirn abgegrenzt werden. (Patel und Kirmi 2009, S. 563)

Wird Gadolinium als Kontrastverstärkung benutzt, kann bei ca. 50% der gesunden Bevölkerung eine weniger als 2mm dünne, lineare und

diskontinuierliche Hyperintensität der Dura (Antony et al. 2015, S. 658) und der venösen Strukturen beobachtet werden. Eine Kontrastanreicherung der Arachnoidea findet nicht statt. Sie ist, wie schon beschrieben, avaskulär. Ähnlich verhält sich die zarte Pia: ihre vaskuläre Signalerhöhung ist zu gering, um visualisiert zu werden. Zu sehen ist unter Umständen eine dünne, lineare und gut abgrenzbare Anreicherung der kleinen Venen in den Sulci. (Kamra et al. 2004, S. 388) Geringe Anteile dieser Kontrastmittelanreicherung können sogar außerhalb der Gefäße auftreten, da die normalen Meningen keine einheitliche Blut-Hirn-Schranke besitzen. (Sze 1993)

Am besten zu bewerten ist die pachymeningeale KM-Anreicherung laut Antony et al. auf coronaren und sagittalen MR-Sequenzen, im Gegensatz zu axialen Sequenzen. (Antony et al. 2015, S. 653)

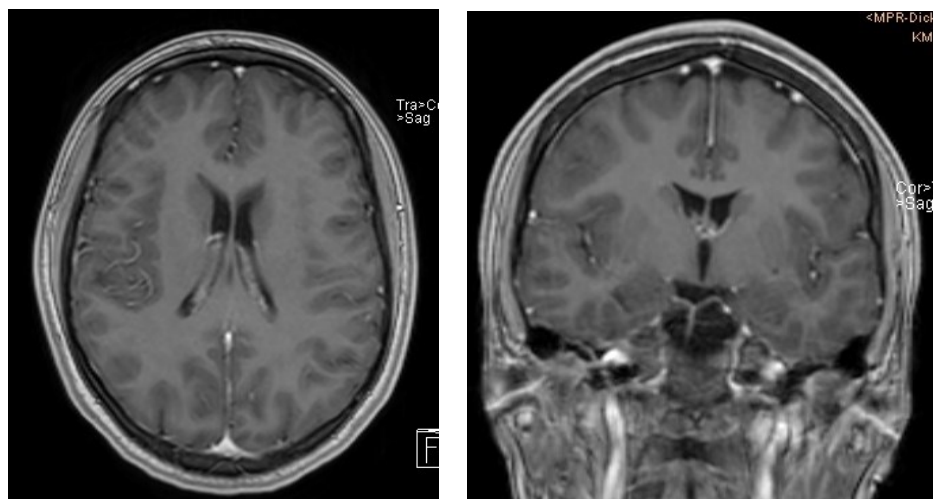


Abbildung 7: 3D MP-RAGE nach Kontrastmittelgabe. Gesunde Meningen axial (links) und coronar (rechts).

4.2.4.2 Darstellung pathologisch veränderter Meningen

Eine pathologische Kontrastmittelanreicherung der Dura ist durch eine erhöhte meningeale Signalintensität und Verdickung mit möglicher Nodularität charakterisiert. (Patel und Kirmi 2009) Diese ist normalerweise nicht symmetrisch, eher unscharf begrenzt und breitet sich bis tief zur Basis der Sulci aus. (Kamra et al. 2004, S. 388; Meltzer et al. 1996) Verdächtig sind dickere, längere oder

signalintensivere meningeale Segmente, sowie eine knotenförmige Kontrastmittelanreicherung (s. Abb. 8). (Quint et al. 1996)

Je nach Ursache kann diese Signalerhöhung dabei diffus oder umschrieben, kontinuierlich oder diskontinuierlich auftreten. Das mögliche Spektrum an Erkrankungen, die zu einer Reizung der Meningen führen, ist breit und kann in verschiedene Gruppen unterteilt werden:

Tabelle 1: Ursachen für eine pathologische Kontrastmittelanreicherung der Meningen, unterteilt in Entzündlich, Mechanisch, Neoplastisch, Iatrogen und Andere.

Entzündlich	Mechanisch	Neoplastisch	Iatrogen	Andere
Meningitis	Traumata	Solide Tumore	Liquorpunktion	Erhöhter/ verminderter Hirndruck
Granulomatöse Zellinfiltration	Subdural- hämatom	Lymphoprolifera- tive Erkrankungen	Bestrahlung Chemotherapie	Ischämie
...	Thrombosen
				Hypoxie
				...

Die morphologische Basis einer meningealen Signalerhöhung ist die Dura, da das Kontrastmittel nicht durch die Tight-junctions der Arachnoidea in die Leptomeninx treten kann. Somit ist eine leptomeningeale Kontrastmittelerhöhung, die sich als feine und signalintensive Schicht bis tief in die Sulci zieht und dabei der Gyrierung folgt, immer als pathologisch einzustufen. (Schumacher und Orszagh 1998, S. 115–117)

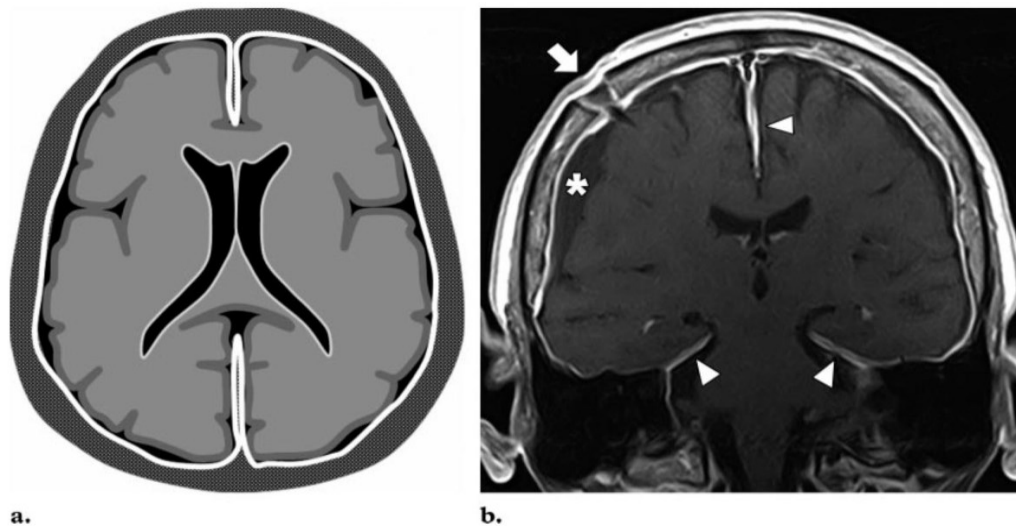


Abbildung 8: Pachymeningeale Signalerhöhung. (a) Übersicht des Kontrastmittelverhaltens bei KM-Aufnahme der Dura. (b) Die postoperative coronare KM-unterstützte T1-gewichtete MRT-Aufnahme eines Patienten, dem ein Shunt-Katheter implantiert worden war (Pfeil), zeigt eine diffuse und relativ dünne Kontrastmittelanreicherung entlang der Innenseite des Schädels, der Falx und des Tentoriums (Pfeilköpfe). Zusätzlich finden sich subdurale Flüssigkeitsansammlungen (Stern). (Smirniotopoulos et al. 2007, S. 528)

Es gibt charakteristische Zeichen in der MR-Bildgebung, die auf Pathologien hinweisen können. Eines dieser Zeichen, das „dural tail-sign“, beschreibt intensiv KM-aufnehmende Ausläufer, welche z.B. von einem Meningeom in die Dura reichen. Eine Übersicht von Guermazi et al. zeigte allerdings, dass dieses Zeichen nicht spezifisch für Meningeome ist, sondern bei einem breiten Spektrum von intra- und extraaxialen Erkrankungen gefunden werden kann. Dazu gehören unter anderem Neurome, Myeloidsarkome, Metastasen, Lymphome und Gliome. (Guermazi et al. 2005) Bei viralen Enzephalitiden und ZNS-Sarkoidosen können neben Signalerhöhungen der Oberfläche des Gehirns auch Kontrastmittelanreicherungen entlang der Hirnnerven auftreten, was unter Normalbedingungen im Subarachnoidalraum praktisch nie passiert. (Smirniotopoulos et al. 2007, S. 533)

4.2.4.3 *Kontrastmittelanreicherung der Meningen*

Wie im vorigen Absatz angedeutet, kann eine Signalerhöhung der Meningen viele unterschiedliche Ursachen haben. Geklärt werden soll nun der mögliche Mechanismus einer Kontrastmittelanreicherung im ZNS.

Grundlage ist die Kombination aus zwei Prozessen: einer vaskulären und extravaskulären (interstitiellen) Kontrasterhöhung. Nachdem einem Patienten i.v. Gadolinium appliziert wurde, steigt die Konzentration des Kontrastmittels im Blut steil an und erzeugt einen Gradienten zwischen Kapillargefäß und Interstitium. Je nach Permeabilität des Gefäßes verbleibt das Kontrastmittel intravaskulär oder kann sich extravaskulär ausbreiten. Intravaskuläre KM-Anreicherung ist v.a. im Gehirn, dem Rückenmark und an proximalen Hirn- und Rückenmarksnerven zu beobachten, wo die Blut-Hirn-Schranke keine Penetration des Kontrastmittels zulässt. Ist das Endothel des Gefäßes relativ leicht permeabel für Moleküle, kommt es zu einer Leckage des Kontrastmittels in das umliegende Interstitium und damit zu einer Signalanhebung im MRT-Bild. (Smirniotopoulos et al. 2007, S. 527)

Somit „...steht eine interstitielle KM-Anreicherung im Zusammenhang mit Veränderungen der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke, während eine intravaskuläre KM-Anreicherung sich proportional zur Erhöhung des Blutflusses oder des Blutvolumens verhält.“ (Smirniotopoulos et al. 2007, S. 526)

Die Kombination beider Prozesse zeigt das folgende Beispiel: die Bildung neuer Blutgefäße (Angiogenese) oder eine aktive Entzündung können zu Veränderungen der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke führen. Die Folge ist eine verkürzte Transitzeit des Blutes, aufgrund eines reaktiv erhöhten Blutvolumens und eines erhöhten Blutflusses. Durch die erhöhte Kapillarpermeabilität und Blutflusseigenschaft kommt es dann zu sichtbaren Signalanhebungen auf KM-unterstützten MRT-Sequenzen. (Smirniotopoulos et al. 2007, S. 527)

Wichtig ist die Unterscheidung des Kontrastmittelverhaltens zwischen Gehirn und Meningen. Anders als das ZNS besitzen die harten Hirnhäute keine Blut-Hirn-Schranke, da die Kapillaren der Dura nicht-neuronal sind. Bei entzündlichen Prozessen entsteht die Kontrastverstärkung u.a. durch ödematöse Prozesse, welche eine Verteilung des Kontrastmittels im Interstitium begünstigen.

Eine reine Kontrastmittelanreicherung der Dura zeigt sich durch eine Signalanhebung, die parallel zur Schädelinnenseite verläuft und dabei nicht in die Sulci oder basilaren Zisternen vordringt. Dieses pachymeningeale Kontrastverhalten ist v.a. bei Neoplasien, wie Meningeomen, Metastasen, postoperativ oder bei Liquorunterdrucksyndrom zu beobachten.

Der Mechanismus einer Kontrastmittelanreicherung der Pia mater unterscheidet sich allerdings erheblich, da die Pia für die Aufrechterhaltung der Blut-Hirn-Schranke eine wichtige Funktion erfüllt. Der Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke, ausgelöst durch beispielsweise Bakterien oder neoplastische Zellen im Subarachnoidalraum, ist somit Voraussetzung für eine Anreicherung von Kontrastmittel der Leptomeningen. Im MRT zeigt sich eine eher feinlineare Signalanhebung, die den Konvexitäten des Gehirns folgt und bis tief in die Sulci und Zisternen zieht. (Smirniotopoulos et al. 2007, S. 530)

5 Thema dieser Dissertation

Wie gezeigt wurde, führen viele verschiedene Ursachen zu einer Verdickung und einer pathologischen Kontrastmittelanreicherung der Meningen. Da in der neuroradiologischen Befundung pathologisch veränderter Meningen nicht immer sicher diagnostiziert werden kann, ob es sich um eine echte Verdickung handelt oder die Hirnhaut nur subjektiv verdickt erscheint, sollte in dieser Arbeit eine objektive Quantifizierung veränderter Meningen erfolgen. Untersucht wurde, ob es signifikante Unterschiede in der Dicke und Morphologie der als pathologisch verdickt befundenen Meningen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe bei unterschiedlichen MRT-Verfahren gibt. Außerdem sollten Erkrankungen mit ähnlicher Pathophysiologie, die zu Veränderungen der Meningen führen, in Diagnosegruppen eingeteilt werden, um gruppenweise Vergleiche durchführen zu können und statistisch auszuwerten. Dazu wurden die zugrundeliegenden Krankheitsentitäten ermittelt und die Häufigkeit klinischer Ursachen für verdickte Meningen in einem größeren Patientenkollektiv erfasst. Eine derartige Analyse bei Erkrankungen der Meningen wurde bisher, v.a. in Bezug auf 3D MP-RAGE-Verfahren, in keinem vergleichbar großen Patientenkollektiv durchgeführt.

Folgende Fragen sollen mit dieser Arbeit geklärt werden:

1. Bestätigt sich der subjektive morphologische Befund einer meningealen Verdickung im Vergleich zur Kontrollgruppe und im Vergleich zu der Annahme in Vorpublikationen, in denen gesunde Meningen einen geringeren Durchmesser als 2mm haben (Patel und Kirmi 2009, S. 563; Antony et al. 2015, S. 653)?
2. Gibt es signifikante Unterschiede im Ausmaß der Verdickung zwischen den definierten Lokalisationen?

3. Gibt es Unterschiede im Ausmaß der Verdickung zwischen den einzelnen diagnostischen Gruppen und zwischen den diagnostischen Gruppen und der Kontrollgruppe?
4. Welche Krankheitsentitäten liegen den Verdickungen zugrunde?
5. Können die Morphologie und das Signalverhalten der Meningen in T2-FLAIR-Sequenzen zur Diagnosestellung herangezogen werden?
6. Gibt es Unterschiede zwischen den MRT-Techniken T1 + KM und 3D MP-RAGE + KM?
7. Sind die Ergebnisse reproduzierbar?

Mit den gewonnenen Ergebnissen soll eine Datenbasis für eine systematisierte MRT-basierte neuroradiologische Diagnostik geschaffen, vorhandene Studienergebnisse in diesen Bereichen geprüft und ein Gesamtüberblick der meningealen Veränderungen bei bestimmten Erkrankungen gegeben werden.

6 Material und Methoden

6.1 Geräte und Software

Die Bilddatensätze wurden mit zwei MR-Tomographen der Firma Siemens, Modelle Magnetom Espree Tim 76x18 mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla und Magnetom Avanto Tim 76x18, ebenfalls mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla, aufgenommen und mit der Siemens-Software Syngo ausgelesen. Die Bildauswertung erfolgte über die Software PACS von Siemens Healthcare.

6.2 MRT-Sequenzen und Kontrastmittel

Neben den Sequenzen T1 mit KM und 3D MP-RAGE mit KM für die Analyse der verdickten Meningen, wurden native T2-FLAIR-Sequenzen für die Morphologie und Signalintensität verwendet. Die genauen Eigenschaften, wie Schichtdicke, TR und TE, der Sequenzen können untenstehender Tabelle entnommen werden.

Tabelle 2: Schichtdicke, Repititionszeit (TR) und Echozeit (TE) für die verwendeten Sequenzen.

Sequenz	Schichtdicke in mm	TR in msec	TE in msec
T1 + KM axial	6	419	8,7
T1 + KM coronar	4	558	14
3D MP-RAGE + KM	1	2090	3,08
FLAIR coronar	4	9000	87

Als Kontrastmittel wurde Gadovist 1,0 mmol/ml Injektionslösung der Firma Bayer in der Dosierung 0,1mmol/kgKG verwendet.

6.3 Datenerhebung

6.3.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Nach Korrespondenz mit der Ethikkommission der Universität Marburg, die uns die Freigabe (AZ 77/16) zur Durchführung der Studie erteilte, begann die Auswahl des Patientenkollektivs. Da die genaue Zahl der potentiellen Studienteilnehmer allerdings zu Beginn der Arbeit nicht vorlag, konnte sie erst nach Analyse der Befunde ermittelt werden. Die Befunde sollten nach der Beschreibung einer meningealen Verdickung durchsucht werden, um nachvollziehen zu können, ab welcher durchschnittlichen Dicke der Befunder die Meningen als pathologisch verändert einstufte. Zur Datenerhebung wurden schließlich alle radiologischen Befunde aus fünf Jahren (2011-2016), welche im Krankenhaus-Informationssystem „ORBIS“ des UKGM, Standort Marburg, Abteilung für Neuroradiologie gespeichert sind, ausgewählt. Da keine genauen Zahlen für diese ausgewählten Befunde vorliegen, kann nur eine Schätzung anhand der Zahlen aus den Qualitätsberichten Marburg 2010, 2012, 2014 und 2015 erhoben werden. So wurden durchschnittlich ca. 8300 CT- und MRT Aufnahmen pro Jahr durchgeführt und befundet. Es kann also von ungefähr 41.500 Befunden ausgegangen werden, welche mittels Stichwortsuche durchsucht wurden. Das hierbei verwendete Stichwort „mening“ erzielte in dem Datensatz 2392 Treffer, die in einem zweiten Schritt manuell aussortiert wurden. Anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (s. 6.3.1.1) ergaben sich so 197 Befunde, deren Bilddaten analysiert wurden, von denen jedoch nur 108 alle Kriterien erfüllten. Eine gesonderte Auswahl in Bezug auf das Alter oder Geschlecht wurde nicht vorgenommen.

6.3.1.1 Versuchsgruppe

In die Versuchsgruppe wurden alle Kontrastmittel-unterstützten 3D MP-RAGE- und T1-Sequenzen von 05.01.2011 – 21.10.16 aufgenommen, die die Einschlusskriterien erfüllten.

Einschlusskriterien:

- Beschreibung einer meningealen Verdickung im neuroradiologischen Befund
- 3D MP-RAGE und/oder T1-Wichtung
- MRT mit Kontrastmittelgabe
- Kontrastmittelanreicherung an den definierten zu messenden Lokalisationen
- korrekt durchgeführtes Schädel MRT
- Erfassung des vollständigen Gehirns im Bilddatensatz

Ausschlusskriterien:

- 3D MP-RAGE Sequenz ohne Kontrastmittelgabe
- Computertomografische Untersuchung
- Artefaktüberlagerung
- MRT von anderen Lokalisationen als Schädel, z.B. Brust- oder Lendenwirbelsäule (BWS/ LWS)
- Meningeom in der Vorgeschichte

6.3.1.2 *Kontrollgruppe*

In die Kontrollgruppe wurden alle kontrastmittelunterstützten 3D MP-RAGE-Sequenzen von 26.09.16 – 24.10.16 aufgenommen, die die Einschlusskriterien erfüllten.

Einschlusskriterien:

- 3D MP-RAGE-Sequenz
- MRT mit Kontrastmittelgabe
- korrekt durchgeführtes Schädel MRT
- Erfassung des vollständigen Gehirns im Bilddatensatz

Ausschlusskriterien:

- pathologische Befunde aktuell oder in der Vorgeschichte
- 3D MP-RAGE Sequenz ohne Kontrastmittelgabe, Computertomografie
- Artefaktüberlagerung
- MRT von anderen Lokalisationen als Schädel, z.B. BWS oder LWS
- pathologische Kontrastmittelanreicherung

6.3.1.3 *Reliabilitätsgruppe*

Für die Reliabilitätsanalyse wurden N=39 Patientendaten der Beobachtungsgruppe zwei Monate nach der letzten Messung mit der gleichen Vorgehensweise wie unter 6.3.2 beschrieben nachgemessen. Allerdings wurden aufgrund der niedrigen Fallzahl für T1-Sequenzen nur 3D MP-RAGE-Sequenzen erneut gemessen.

6.3.2 Methoden der Bildauswertung

Die morphologische und quantitative Analyse der verdickten Meningen wurde wie folgt durchgeführt: Die Meningen der ausgewählten Patienten wurden in der Coronar- und Axialebene an definierten anatomischen Landmarken gemessen, um abschätzen zu können, ab welchem Durchmesser die Meningen subjektiv verdickt erscheinen, und um eine Quantifizierung der Verdickungen zu ermöglichen. Um eine größtmögliche Genauigkeit der Messung zu ermöglichen, wurde der betreffende Bildausschnitt mit dem höchsten Vergrößerungsfaktor, den die neuroradiologische Diagnosesoftware zuließ, gemessen. Die definierten Lokalisationen, bei welchen die Messungen durchgeführt wurden, waren:

- coronar: im Bereich auf Höhe der Sylvischen Fissur bis 2cm nach kranial, in der Ebene des Foramen Monroi
- axial: im Bereich auf Höhe des Sulcus centralis bis 3cm nach aboral/occipital, in der Ebene der Cella media.

In beiden Ebenen wurde bei einem Vorliegen kleiner (Blutgefäß-) Artefakte die Messungen eine Schichtebene höher oder tiefer gemessen (bei den MP-RAGE-Sequenzen z.B. einen Millimeter oberhalb/unterhalb).

Zur morphologischen Beschreibung wurden die T2-FLAIR-Sequenzen nach den folgenden Kriterien ausgewertet:

- Reguläre (lineare) Morphologie der Meningen
- Irreguläre (noduläre oder unterbrochene) Morphologie der Meningen.

Außerdem wurde das Signalverhalten der Meningen bei den FLAIR-Sequenzen relativ zum Hirnparenchym in hypo-, iso- oder hyperintens eingeteilt.

Im Folgenden wird die genaue Vorgehensweise der Auswertung anhand von Bildbeispielen erläutert. Die Messung erfolgte auf beiden Seiten des Patienten, zur Verdeutlichung des Vorgehens ist jedoch nur die Messung auf der rechten Seite des Patienten dargestellt.

6.3.2.1 Messung des coronaren Durchmessers

1. In einem ersten Schritt wurden die korrekte Ebene eingestellt und die anatomischen Strukturen identifiziert.



Abbildung 9: Messung des coronaren Durchmessers 1. Coronerer Schnitt in der Ebene des Foramen Monroi bei einer 51-jährigen Patientin nach Liquorpunktion. Foramen Monroi (Stern), Sylvische Fissur (Pfeile).

2. Im Anschluss wurde der Messbereich definiert.

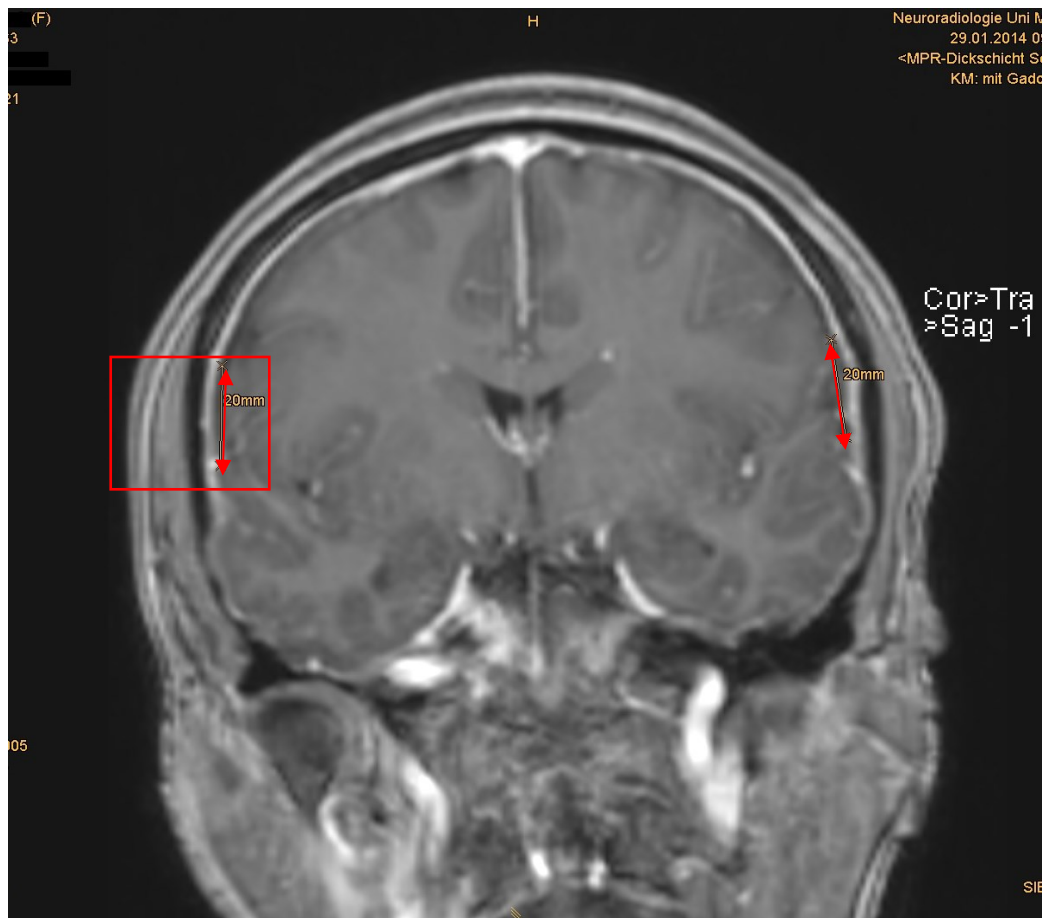


Abbildung 10: Messung des coronaren Durchmessers 2. Coronarer Schnitt in der Ebene des Foramen Monroi bei einer 51-jährigen Patientin nach Liquorpunktion. Messbereich (Doppelpfeil) auf Höhe der Sylvischen Fissur bis 2cm bzw. 20mm nach kranial mit programmeigenem Lineal dargestellt.

3. In einem dritten Schritt wurde der Messbereich mit dem höchsten Zoomfaktor vergrößert (vgl. Abb. 10 rotes Rechteck) und der Durchmesser der Meningen mittels programmeigenen Lineals ermittelt.

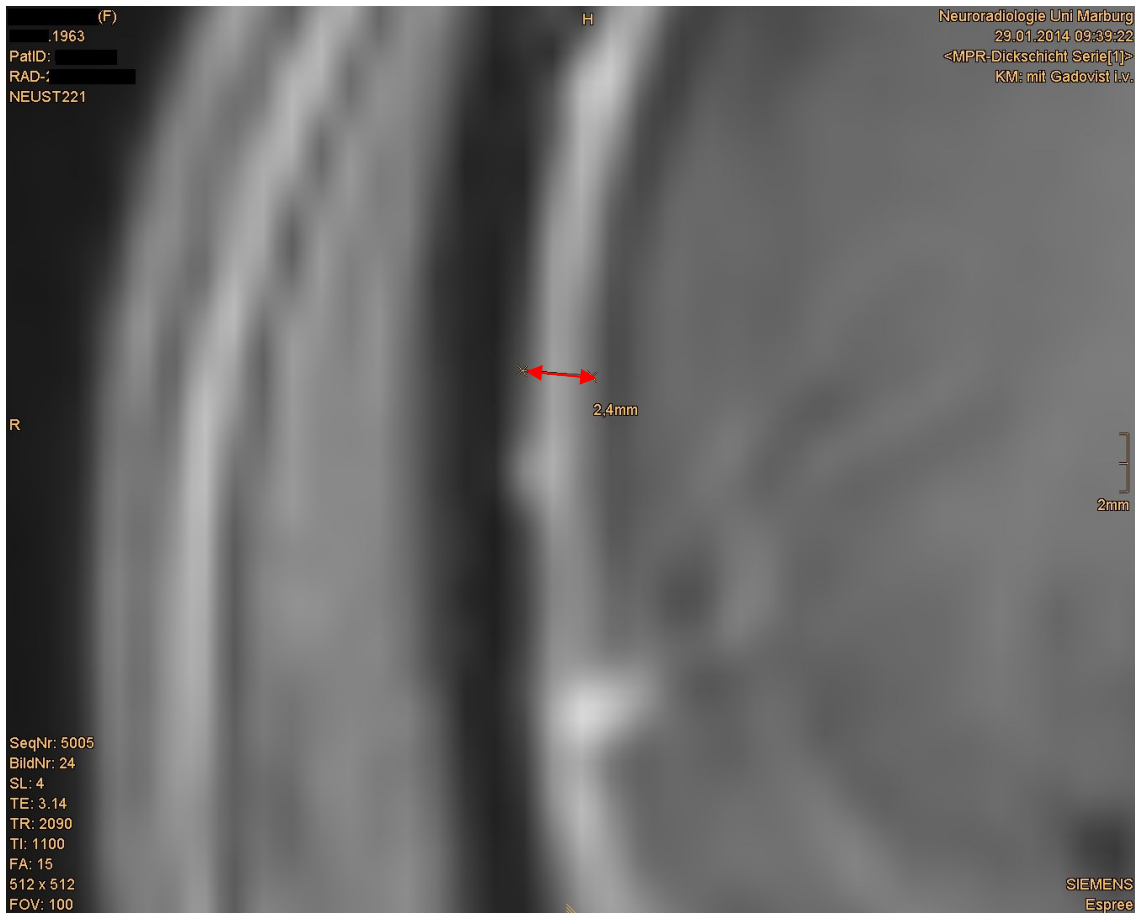


Abbildung 11: Messung des coronaren Durchmessers 3. Coronarer Schnitt in der Ebene des Foramen Monroi bei einer 51-jährigen Patientin nach Liquorpunktion. Messung der Dicke (Doppelpfeil) der Meningen hier exemplarisch auf rechter Seite des Patienten dargestellt.

4. Im letzten Schritt erfolgte die visuelle Kontrolle der Messungen.



Abbildung 12: Messung des coronaren Durchmessers 4. Coronarer Schnitt in der Ebene des Foramen Monroi bei einer 51-jährigen Patientin nach Liquorpunktion. Durchmesser der Meningen rechts bei dieser Patientin: 2,4mm.

6.3.2.2 Messung des axialen Durchmessers

1. In einem ersten Schritt wurden die korrekte Ebene eingestellt und die anatomischen Strukturen identifiziert.

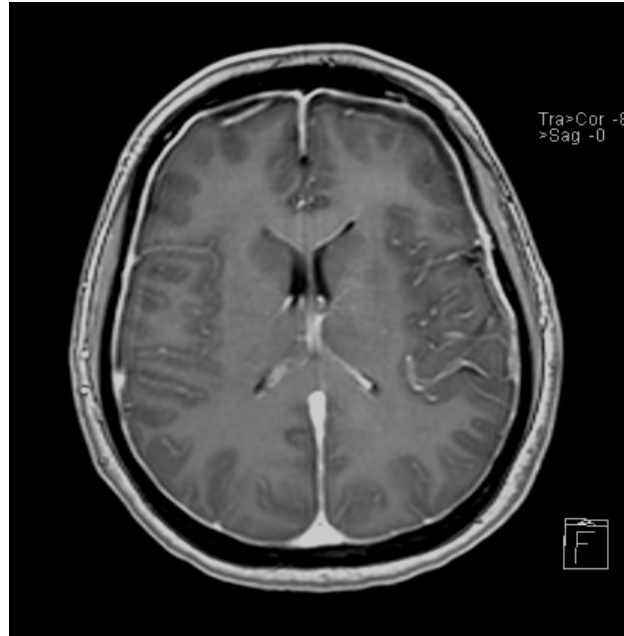


Abbildung 13: Messung des axialen Durchmessers 1. Axialer Schnitt in der Ebene der Cella media.



Abbildung 14: Messung des axialen Durchmessers 2. Axialer Schnitt auf Höhe des Sulcus centralis (Pfeile).

2. Nachdem der Sulcus centralis identifiziert wurde, erfolgte die Auswahl des Messbereichs.



Abbildung 15: Messung des axialen Durchmessers 3. Axialer Schnitt in der Ebene der Cella media. Messbereich (Doppelpfeil) auf Höhe des Sulcus centralis (Pfeile) bis 3cm bzw. 30mm nach aboral/occipital mit programmeigenem Lineal dargestellt.

3. In einem dritten Schritt wurde der Messbereich mit dem höchsten Zoomfaktor vergrößert (vgl. Abb. 15 rotes Rechteck) und der Durchmesser der Meningen mittels programmeigenen Lineals ermittelt.

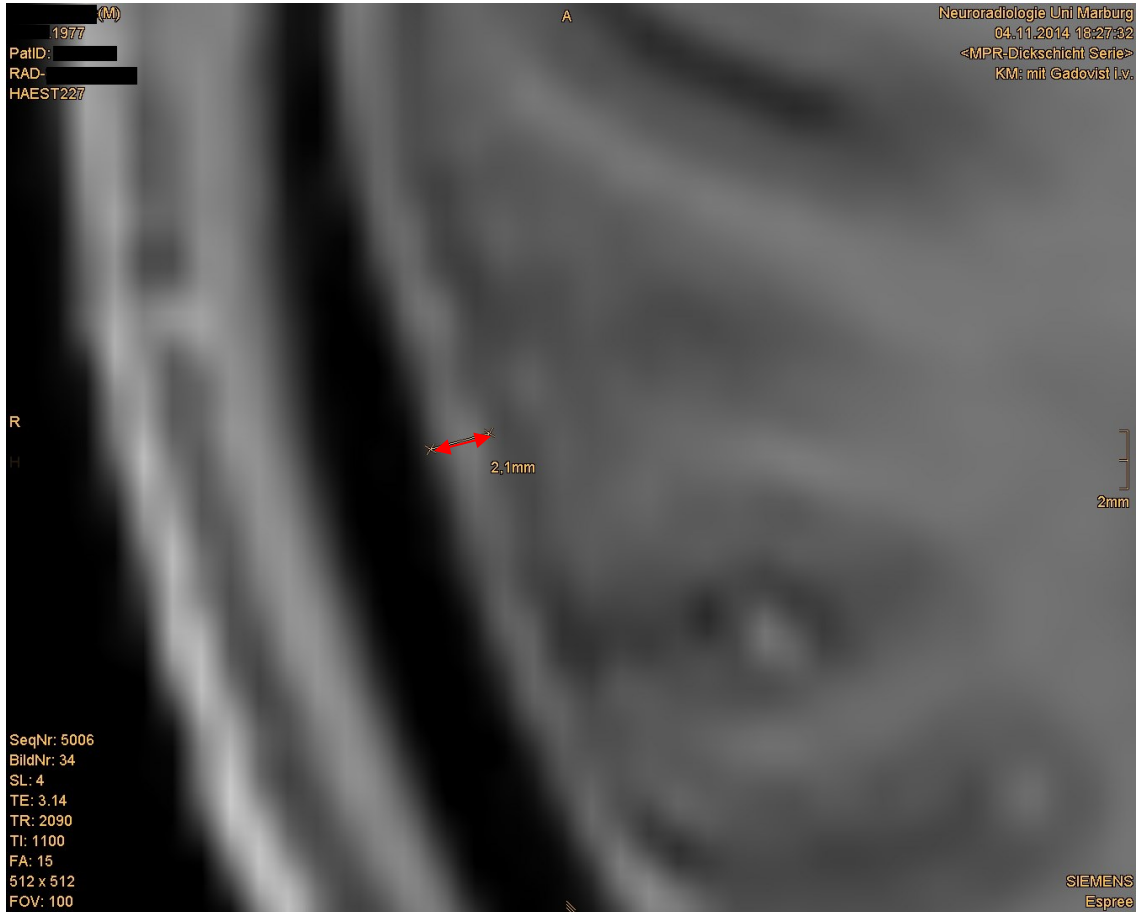


Abbildung 16: Messung des axialen Durchmessers 4. Axialer Schnitt in der Ebene der Cella media. Messung der Dicke (Doppelpfeil) der Meningen hier exemplarisch auf rechter Seite des Patienten dargestellt.

4. Im letzten Schritt erfolgte die visuelle Kontrolle der Messungen.

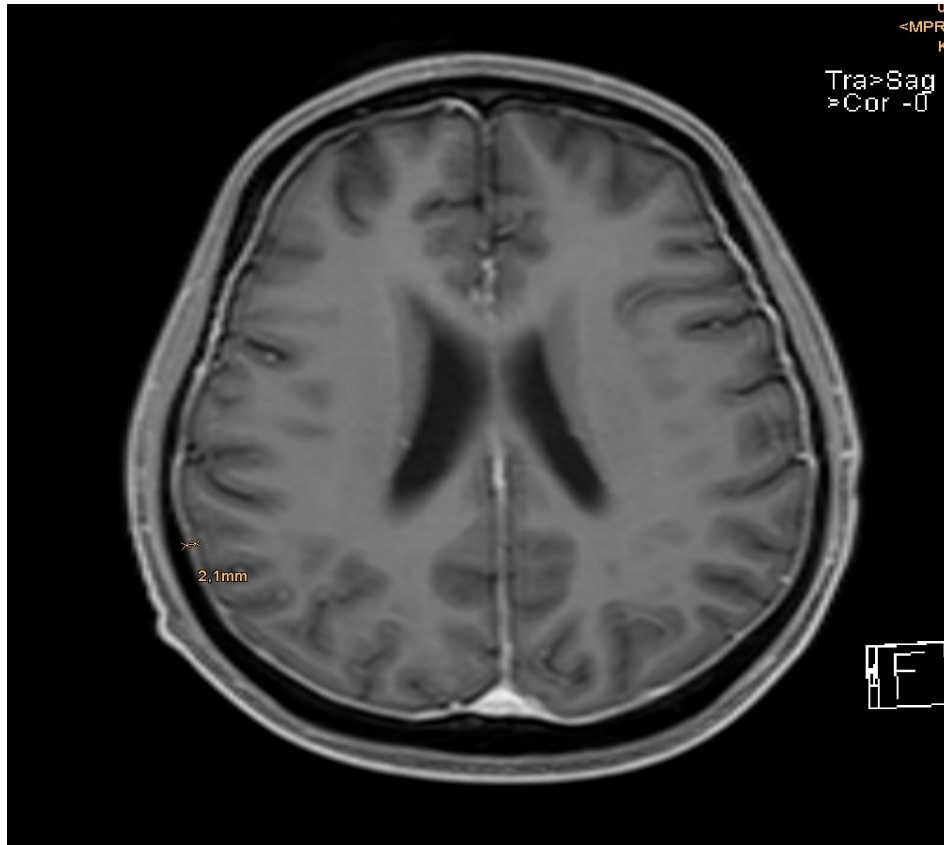


Abbildung 17: Messung des axialen Durchmessers 5. Axialer Schnitt in der Ebene der Cella media. Die Messung musste in diesem Fall eine Schnittebene höher vorgenommen werden, um eine Verfälschung der Messung durch im Messbereich verlaufende Gefäße zu vermeiden. Durchmesser der Meningen rechts axial bei diesem Patienten: 2,1mm.

6.3.2.3 Morphologische Beschreibung

Die Morphologie und Signalintensität wurden in coronarer Ebene anhand von T2-FLAIR-Sequenzen ermittelt.

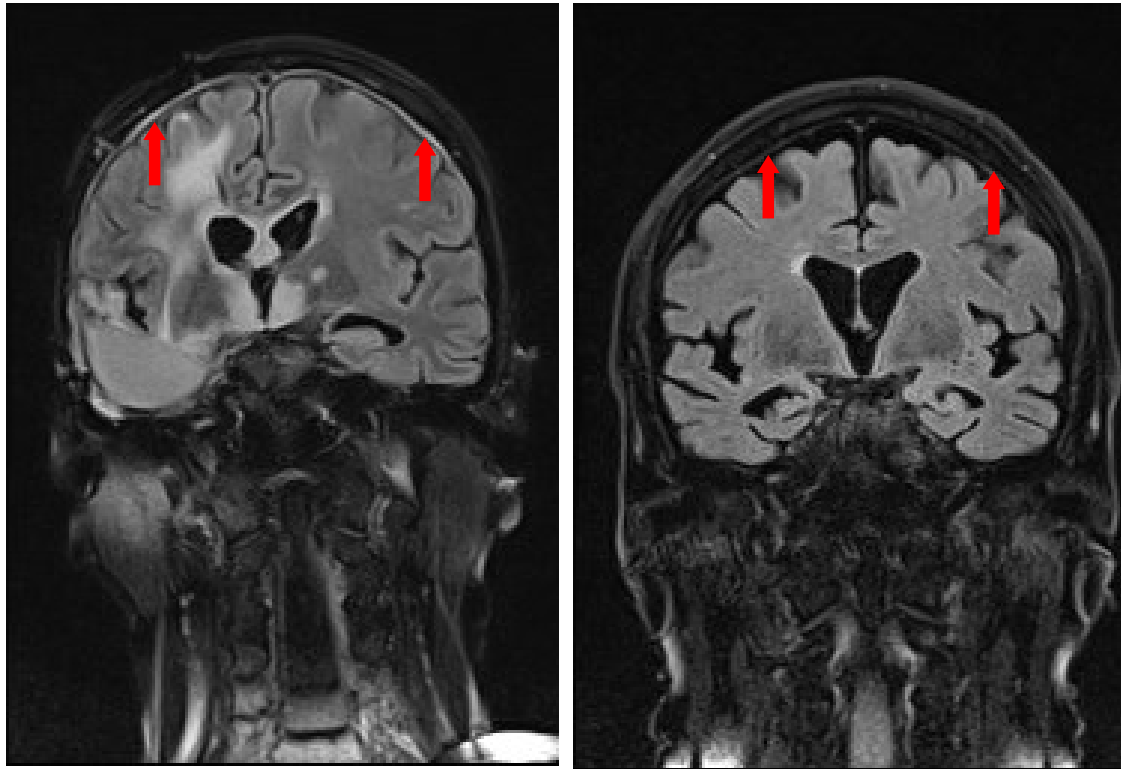


Abbildung 18: Morphologie und Signalintensität. Coronerer Schnitt in der Ebene des Foramen Monroi. Im linken Bild ist eine deutliche Hyperintensität der Meningen zu erkennen (Pfeile), die Hirnhäute im rechten Bild wurden als isointens relativ zum Hirnparenchym eingestuft. Beide Sequenzen zeigen eine reguläre Morphologie.

6.3.3 Entscheidungskriterien zur Diagnosefeststellung

Um letztendlich die wahrscheinlichste Diagnose bei ungenauen Angaben in den Befunden zu ermitteln, wurde bei jedem Fall in der Beobachtungsgruppe nach einem bestimmten Schema vorgegangen. Bei nicht erfülltem höherem Kriterium wurde stets ein niedrigeres Kriterium zur Diagnosefeststellung herangezogen.

1. Explizite Nennung der gesicherten Diagnose, die zu einer Kontrastmittelanreicherung und Verdickung der Meningen geführt hat, und die durch in der Krankenakte dokumentierte weitere (z.B. invasive) Untersuchungen bestätigt wurde.

Beispiel: durch Liquorzytologie nach auffälligem MRT-Befund bestätigte Meningeosis.

2. Wenn Kriterium 1 nicht vorlag: explizite Nennung der Diagnose, welche jedoch nicht durch weitere Untersuchungen gesichert wurde.

Beispiel: radiologische und klinische Diagnose einer Meningeosis, ohne Sicherung durch Liquorpunktion.

3. Wenn weder Kriterium 1 oder 2 vorlagen oder mehrere Diagnosen gestellt wurden, die zu einer Kontrastmittelaufnahme der Meningen führen können: radiologisch-klinisch-dokumentierte Einschätzung der Diagnose durch die behandelnden Ärzte, welche am ehesten zu einer Kontrastmittelanreicherung geführt hat, in Kombination mit der zeitlich relevantesten zu vereinbarenden Erkrankung.

Beispiel: bekannte Meningeosis, jetzt MRT nach Liquorpunktion. Es stellt sich die Frage, ob die Anreicherung durch die Meningeose oder die Liquorpunktion bedingt ist. In diesem Fall wurde als Diagnose die Meningeosis gewertet, wenn schon in früheren radiologischen Befunden (ohne Befundänderung bis zum Untersuchungstag) eine Verdickung der Hirnhäute durch die Meningeose beschrieben wurde.

Es wurde die Liquorpunktion gewertet, wenn dies ausdrücklich im Befund als Ursache der Anreicherung aufgeführt war oder zuvor keine radiologischen Auffälligkeiten der Meningen beschrieben worden waren.

Wenn sich keine Zuordnung zu einer Diagnose erreichen ließ, wurde die Diagnose als „unklar“ definiert.

6.4 Statistische Auswertung

6.4.1 Statistik der Beobachtungsgruppe

Folgende Daten wurden für den coronaren und axialen Durchmesser der Meningen, jeweils auf der rechten und linken Seite für die Sequenzen T1 mit KM und 3D MP-RAGE mit KM der gesamten Beobachtungsgruppe berechnet:

- Anzahl N der Messungen pro Lokalisation
- Mittelwert
- Median
- Standardabweichung
- Vorliegen einer Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest

6.4.1.1 *Wilcoxon-Test*

Mit Hilfe des Wilcoxon-Tests wurde überprüft, ob es signifikante Unterschiede im Ausmaß der Verdickung zwischen den unterschiedlichen Lokalisationen gibt. Verglichen wurden:

Sequenz T1 mit Kontrastmittel:

- Coronarer Durchmesser links, coronarer Durchmesser rechts
- Axialer Durchmesser rechts, coronarer Durchmesser rechts
- Axialer Durchmesser links, coronarer Durchmesser rechts
- Axialer Durchmesser rechts, coronarer Durchmesser links
- Axialer Durchmesser links, coronarer Durchmesser links
- Axialer Durchmesser links, axialer Durchmesser rechts

Sequenz 3D MP-RAGE mit Kontrastmittel:

- Coronarer Durchmesser links, coronarer Durchmesser rechts
- Axialer Durchmesser rechts, coronarer Durchmesser rechts
- Axialer Durchmesser links, coronarer Durchmesser rechts
- Axialer Durchmesser rechts, coronarer Durchmesser links
- Axialer Durchmesser links, coronarer Durchmesser links
- Axialer Durchmesser links, axialer Durchmesser rechts

6.4.2 Statistik der Krankheitsentitäten und diagnostischen Gruppen

Um die zugrundeliegenden Krankheitsentitäten zu ermitteln, welche bei einer Verdickung der Meningen auftreten, wurde eine Analyse der Häufigkeiten mit prozentualer Verteilung berechnet. Es folgte eine Gruppierung der ermittelten Diagnosen, um mögliche Unterschiede zwischen den diagnostischen Gruppen finden zu können. Die Zusammenstellung der diagnostischen Gruppen kann der Tabelle 3 entnommen werden.

Tabelle 3: Diagnosen unterteilt in die diagnostischen Gruppen „Entzündlich“, „Ischämisch“, „Mechanisch“, „Neoplastisch“ und „Andere“.

	Diagnostische Gruppen				
	Entzündlich	Ischämisch	Mechanisch	Neoplastisch	Andere
Diagnose	Meningitis	Insult	Trepanation	Meningeosis neoplastica	unklar
	Entzündliches Liquorsyndrom		Liquorpunktion	Metastase	
	Ventrikulitis		Liquorunterdruck-syndrom	NHB-Lymphom	
	Aspergillose		Subduralhämatom	Sarkom	
	Mastoiditis		Hydrozephalus		
	Vaskulitis				

Anm.: unter der Diagnose „Meningitis“ wurden alle Meningitiden und Meningoenzephalitiden, unabhängig von ihrer Ätiologie subsummiert, unter dem Terminus „Trepanation“ jegliche Art der chirurgischen Schädelöffnung, unter dem Begriff „Meningeosis neoplastica“ alle Meningeosen, unabhängig von ihrem Ursprung. Die Diagnose „Metastase“ bezeichnet parenchymale Hirnmetastasen, die aufgrund ihrer Nähe zu den Meningen zu einer Kontrastmittelanreicherung führen. Bei dem NHB-Lymphom und dem Sarkom handelt es sich um Einzelfälle, die sich auf primäre Hirnerkrankungen beziehen.

6.4.2.1 *Deskriptive Statistik*

Folgende Daten wurden für den coronaren- und axialen Durchmesser der Meningen, jeweils auf der rechten und linken Seite für die Sequenzen T1 mit KM und 3D MP-RAGE mit KM innerhalb der diagnostischen Gruppen aus der Beobachtungsgruppe berechnet:

- Anzahl N der Messungen pro Lokalisation
- Mittelwert
- Median
- Standardabweichung

6.4.3 **Morphologie und Signalverhalten der Beobachtungsgruppe**

Folgende Daten wurden für die Morphologie und die Signalintensität der Meningen bei T2-FLAIR-Sequenzen erhoben:

Morphologie und Signalintensität jeweils:

- Häufigkeit mit prozentualer Verteilung gesamt
- Häufigkeit mit prozentualer Verteilung für einzelne Diagnosen und diagnostische Gruppen

6.4.4 Kontrollgruppe

Folgende Daten wurden für den coronaren- und axialen Durchmesser der Meningen, jeweils auf der rechten und linken Seite für die Sequenz 3D MP-RAGE mit KM der Kontrollgruppe berechnet:

- Anzahl N der Messungen gesamt und pro Lokalisation
- Mittelwert
- Median
- Standardabweichung
- Vorliegen einer Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest

6.4.5 Vergleich zwischen Beobachtungs- und Kontrollgruppe

Um Unterschiede zwischen Beobachtungs- und Kontrollgruppe zu erfassen, wurde ein Mann-Whitney-Test durchgeführt. Miteinander verglichen wurden nur 3D MP-RAGE-Sequenzen mit KM der gleichen Lokalisation aus Beobachtungs- und Kontrollgruppe, nach dem Schema:

Coronarer Durchmesser rechts (Beobachtungsgruppe)



Coronarer Durchmesser rechts (Kontrollgruppe)

Nach oben genanntem Schema wurden zusätzlich die folgenden Lokalisationen verglichen:

- Coronarer Durchmesser links
- Axialer Durchmesser rechts
- Axialer Durchmesser links

6.4.5.1 *Vergleich zwischen diagnostischen Gruppen und Kontrollgruppe*

Um eine genauere Analyse der Unterschiede im Durchmesser der Meningen zwischen der Beobachtungsgruppe und der Kontrollgruppe zu ermöglichen, erfolgte eine Ranganalyse mittels Mann-Whitney-Test für die 3D MP-RAGE-Sequenzen der diagnostischen Gruppen untereinander und gegen die Kontrollgruppe. Folgende Gruppen wurden verglichen:

Kontrolle - Entzündlich

Kontrolle - Mechanisch

Kontrolle - Neoplastisch

Entzündlich - Mechanisch

Entzündlich - Neoplastisch

Mechanisch - Neoplastisch

Anm.: Die Gruppen „Ischämisch“ und „Andere“ wurden wegen sehr niedriger Fallzahlen nicht in die Analyse mit einbezogen.

6.4.6 Reliabilitätsanalyse

Folgende Daten wurden für den coronaren- und axialen Durchmesser der Meningen von N=39 Patienten der Beobachtungsgruppe, jeweils auf der rechten und linken Seite für die Sequenz 3D MP-RAGE mit KM als Reliabilitätsanalyse (ReTest) berechnet:

- Mittelwert
- Median
- Standardabweichung
- Vorliegen einer Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest
- Zusammenhang zwischen Beobachtungsdaten und Reliabilitätsdaten mittels Wilcoxon Ranganalyse und nicht-parametrischer Rangkorrelationsanalyse nach Spearman

Verglichen wurden in den oben genannten Tests jeweils:

Mittelwert des coronaren/axialen Durchmessers (Beobachtungsgruppe)



Mittelwert des coronaren/axialen Durchmessers (Nachmessung für Reliabilität)

6.4.6.1 Rangkorrelationsanalyse nach Spearman

Die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman prüft, ob ein linearer Zusammenhang zwischen Beobachtungs- und ReTestgruppe vorliegt. D.h. ob es Unterschiede zwischen Vor- und Nachmessung gibt, und wie sich die Messwerte zueinander verhalten.

7 Ergebnisse

7.1 Statistik der Beobachtungsgruppe

7.1.1 Deskriptive Statistik

Zu Beginn wurde der Mittelwert, Median und die Standardabweichung der ausgemessenen Meningen ermittelt:

Tabelle 4: Deskriptive Statistik für die Sequenzen T1 mit KM und 3D MP-RAGE mit KM. Aufgeführt sind jeweils die Lokalisation bzw. Sequenz, Anzahl N, Mittelwert, Median und Standardabweichung der gemessenen Durchmesser der Meningen. (Einheit: mm)

Lokalisation/ Sequenz	N	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Coronar T1 rechts	19	1,958	1,900	0,5388
Coronar T1 links	18	2,017	1,950	0,6793
Axial T1 rechts	30	1,817	1,650	0,4348
Axial T1 links	28	1,671	1,600	0,2551
Coronar 3D MP-RAGE rechts	88	2,213	2,200	0,4149
Coronar 3D MP-RAGE links	88	2,180	2,100	0,5915
Axial 3D MP-RAGE rechts	88	2,128	2,000	0,6384
Axial 3D MP-RAGE links	88	2,131	2,100	0,6829

7.1.2 Kolmogorov-Smirnov-Test

Bei der Prüfung einer Normalverteilung der Werte zeigte sich, dass bei den Sequenzen Axial T1 rechts und allen 3D MP-RAGE-Sequenzen, außer Coronar 3D MP-RAGE rechts, eine Normalverteilung auf 5% Signifikanzniveau verworfen werden kann. Die Werte der restlichen Sequenzen lassen eine Normalverteilung vermuten, im Histogramm (s.u.) kann dieser Eindruck allerdings nicht bestätigt werden, weshalb bei allen Sequenzen die Annahme einer Normalverteilung verworfen wurde.

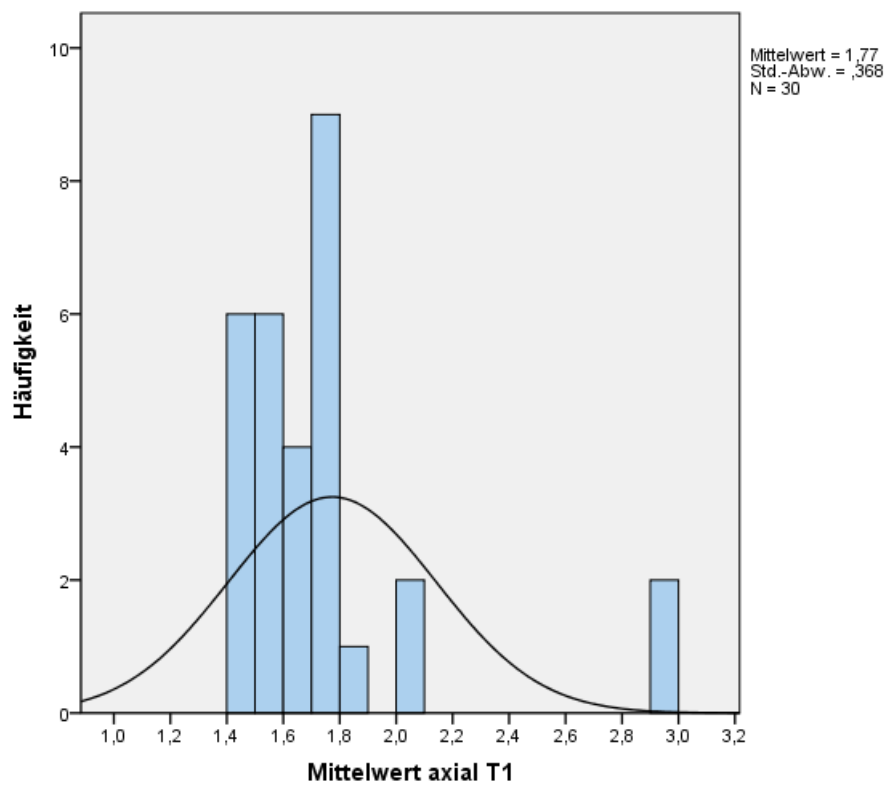
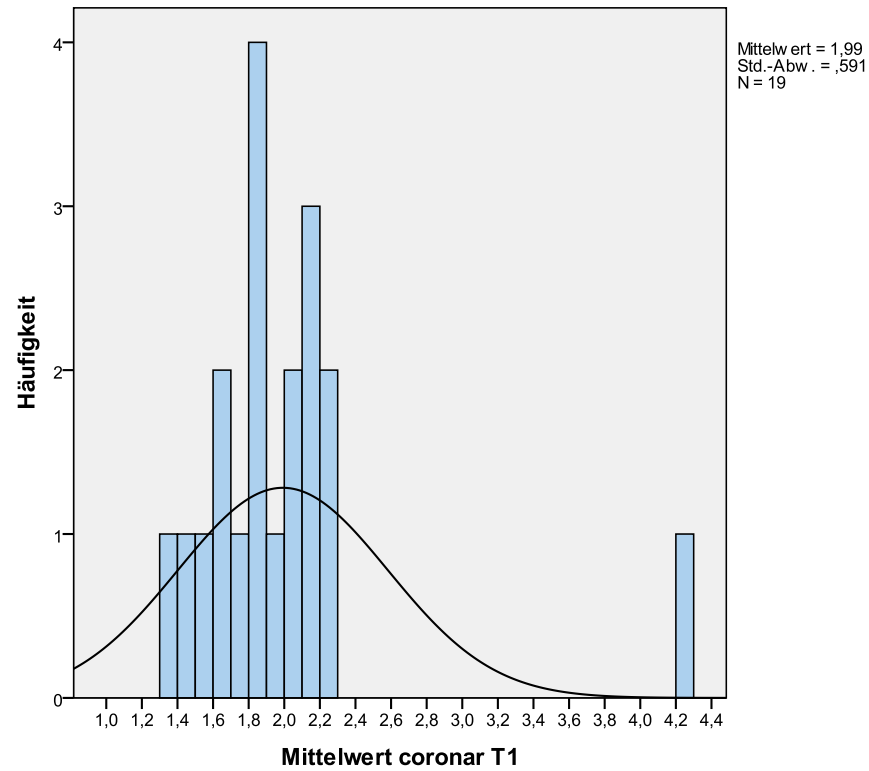


Abbildung 19 und 20: Häufigkeitsverteilung der berechneten coronaren bzw. axialen Mittelwerte (blaue Balken) für die Sequenz T1 + KM in der Beobachtungsgruppe und Normalverteilungskurve. (Einheit: mm)

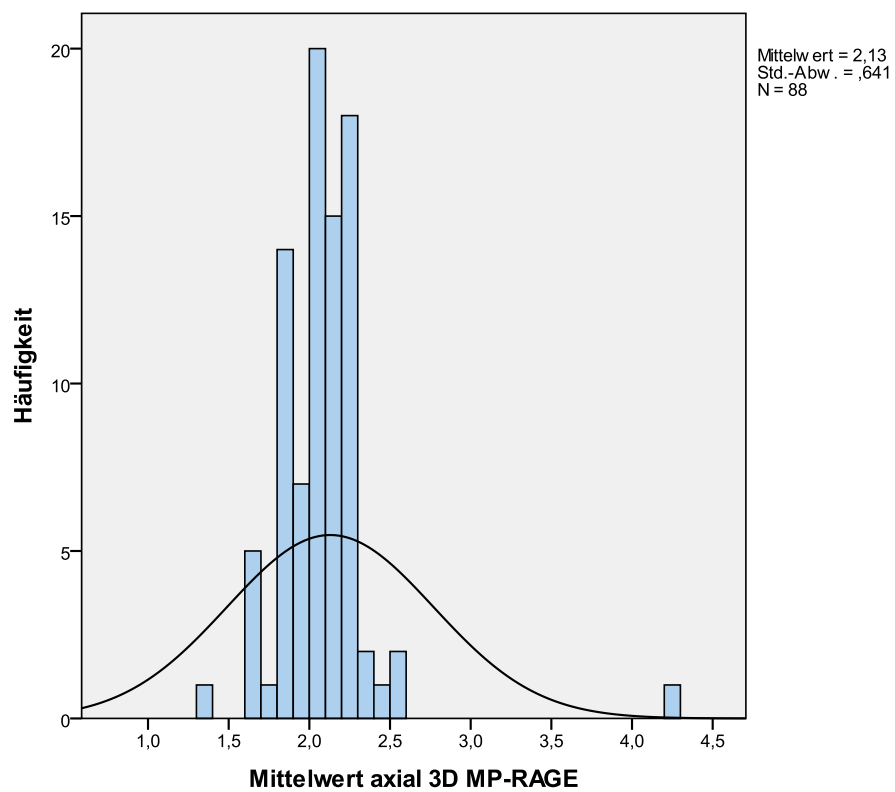
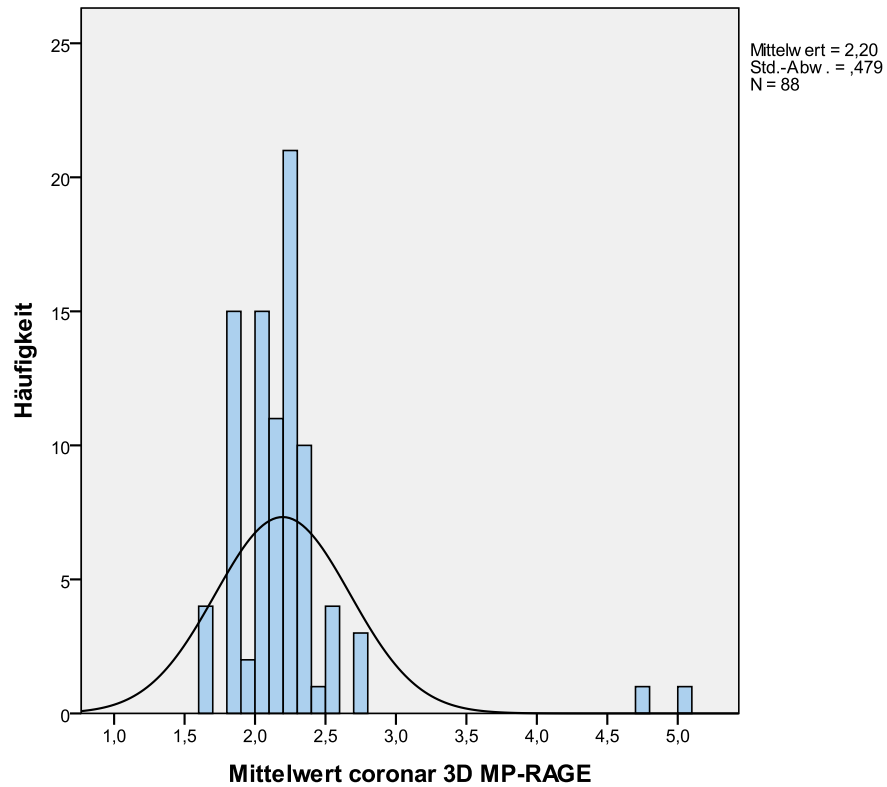


Abbildung 21 und 22: Häufigkeitsverteilung der berechneten coronaren bzw. axialen Mittelwerte der Sequenz 3D MP-RAGE + KM in der Beobachtungsgruppe und Normalverteilungskurve. (Einheit: mm)

7.1.3 Wilcoxon-Test

Die Wilcoxon-Ranganalyse wurde für die T1-Sequenzen durchgeführt, um die Dicke der Meningen vergleichen zu können. Es konnte ein signifikanter Unterschied im Durchmesser der Meningen zwischen Axial T1 links und Coronar T1 rechts, Axial T1 rechts und Coronar T1 links, Axial T1 links und Coronar T1 links, auf einem 5% Signifikanzniveau, gezeigt werden. Nach Adjustierung für multiples Testen (Bonferroni) zeigten sich jedoch keine Unterschiede. Zwischen den übrigen Lokalisationen konnten ebenfalls keine Unterschiede festgestellt werden.

Die Wilcoxon-Ranganalyse für die 3D MP-RAGE-Sequenzen wurde analog zu den T1-Sequenzen durchgeführt, um die Dicke der Meningen vergleichen zu können. Auch hier konnte gezeigt werden, dass es einen signifikanten Unterschied der meningealen Dicke zwischen den Lokalisationen gibt. Signifikant (auf 5% Signifikanzniveau) waren axial 3D MP-RAGE rechts und coronar 3D MP-RAGE rechts, axial 3D MP-RAGE links und coronar 3D MP-RAGE rechts, axial 3D MP-RAGE links und coronar 3D MP-RAGE links. Wie bei den T1-Sequenzen zeigten sich nach Adjustierung für multiples Testen (Bonferroni) keine Unterschiede. Zwischen den übrigen Lokalisationen konnten keine Unterschiede festgestellt werden.

7.2 Statistik der Krankheitsentitäten und diagnostischen Gruppen

Die folgenden Krankheitsentitäten (Anzahl N in Klammern), unterteilt in die diagnostischen Gruppen „Mechanisch“, „Entzündlich“, „Neoplastisch“, „Ischämisch“ und „Andere Pathologien“ wurden für die Sequenzen T1 + KM und 3D MP-RAGE + KM identifiziert:

Mechanisch (N=61):

- Trepanation (n=42)
- Liquorpunktion (n=11)
- Liquorunterdrucksyndrom (n=4)
- SDH (n=3)
- Hydrozephalus (n=1)

Entzündlich (N=19):

- Meningitis (n=14)
 - bakteriell (n=6)
 - nicht näher bezeichnet (n=4)
 - aseptisch (n=2)
 - viral (n=1)
 - hypertrophe Pachymeningitis (n=1)
- Entzündliches Liquorsyndrom (n=1)
- Ventrikulitis (n=1)
- Aspergillose (n=1)
- Mastoiditis (n=1)
- Vaskulitis (n=1)

Neoplastisch (N=25):

- Meningeosis neoplastica (n=16)
 - carcinomatosa (n=16)
- Metastase (n=7)
- Sarkom (n=1)
- Non-Hodgkin-B-Lymphom (n=1)

Ischämisch (N=1):

- Insult (n=1)

Andere Pathologien (N=2):

- Unklar (n=2)

Prozentuale Verteilung der Diagnosen

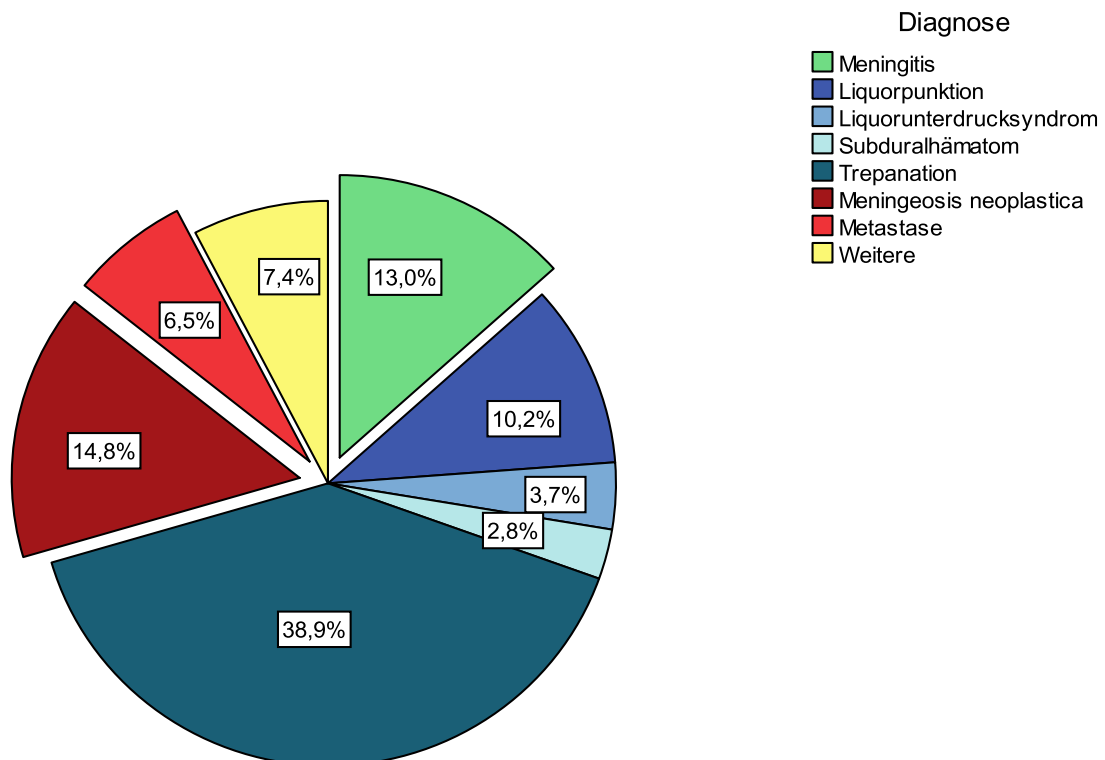


Abbildung 23: Prozentuale Verteilung der Diagnosen, im Uhrzeigersinn angeordnet und farblich angepasst nach den diagnostischen Gruppen.

Anm.: unter „Weitere“ wurden alle Diagnosen, die jeweils weniger als 2% an der Gesamtheit ausmachen, zusammengefasst. Die unklaren Diagnosen (N=2) wurden in dieser Grafik ausgeschlossen.

7.2.1 Deskriptive Statistik

Wie für die Gesamtheit der Beobachtungsgruppe, wurde der Mittelwert, Median und die Standardabweichung für die einzelnen Untergruppen berechnet.

Gruppe „Entzündlich“ (nur 3D MP-RAGE mit KM):

Tabelle 5: Deskriptive Statistik für die Gruppe „Entzündlich“. Aufgeführt sind jeweils Lokalisation bzw. Sequenz, Anzahl N, Mittelwert, Median und Standardabweichung der gemessenen Durchmesser der Meningen. (Einheit: mm)

Lokalisation/ Sequenz	N	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Coronar 3D MP-RAGE rechts	16	2,125	2,1	0,1983
Coronar 3D MP-RAGE links	16	2,169	2,1	0,2701
Axial 3D MP-RAGE rechts	16	2,006	1,95	0,2016
Axial 3D MP-RAGE links	16	2,05	2	0,3011

Gruppe „Mechanisch“ (nur 3D MP-RAGE mit KM):

Tabelle 6: Deskriptive Statistik für die Gruppe „Mechanisch“. Aufgeführt sind jeweils Lokalisation bzw. Sequenz, Anzahl N, Mittelwert, Median und Standardabweichung der gemessenen Durchmesser der Meningen. (Einheit: mm)

Lokalisation/ Sequenz	N	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Coronar 3D MP-RAGE rechts	47	2,185	2,2	0,3057
Coronar 3D MP-RAGE links	47	2,079	2	0,3257
Axial 3D MP-RAGE rechts	47	2,087	2,1	0,2203
Axial 3D MP-RAGE links	47	2,057	2,1	0,2644

Gruppe „Neoplastisch“ (nur 3D MP-RAGE mit KM):

Tabelle 7: Deskriptive Statistik für die Gruppe „Neoplastisch“. Aufgeführt sind jeweils Lokalisation bzw. Sequenz, Anzahl N, Mittelwert, Median und Standardabweichung der gemessenen Durchmesser der Meningen. (Einheit: mm)

Lokalisation/ Sequenz	N	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Coronar 3D MP-RAGE rechts	23	2,309	2,2	0,6591
Coronar 3D MP-RAGE links	23	2,383	2,2	1,0223
Axial 3D MP-RAGE rechts	23	2,291	2	1,1996
Axial 3D MP-RAGE links	23	2,33	2,1	1,2557

Die Gruppen „Ischämisch“ (n=1) und „Andere Pathologien“ (n=1) wurden aufgrund der geringen Fallzahl nicht berücksichtigt.

Abb. 24 verdeutlicht die Unterschiede in den Mittelwerten zwischen den diagnostischen Gruppen für 3D MP-RAGE Sequenzen.

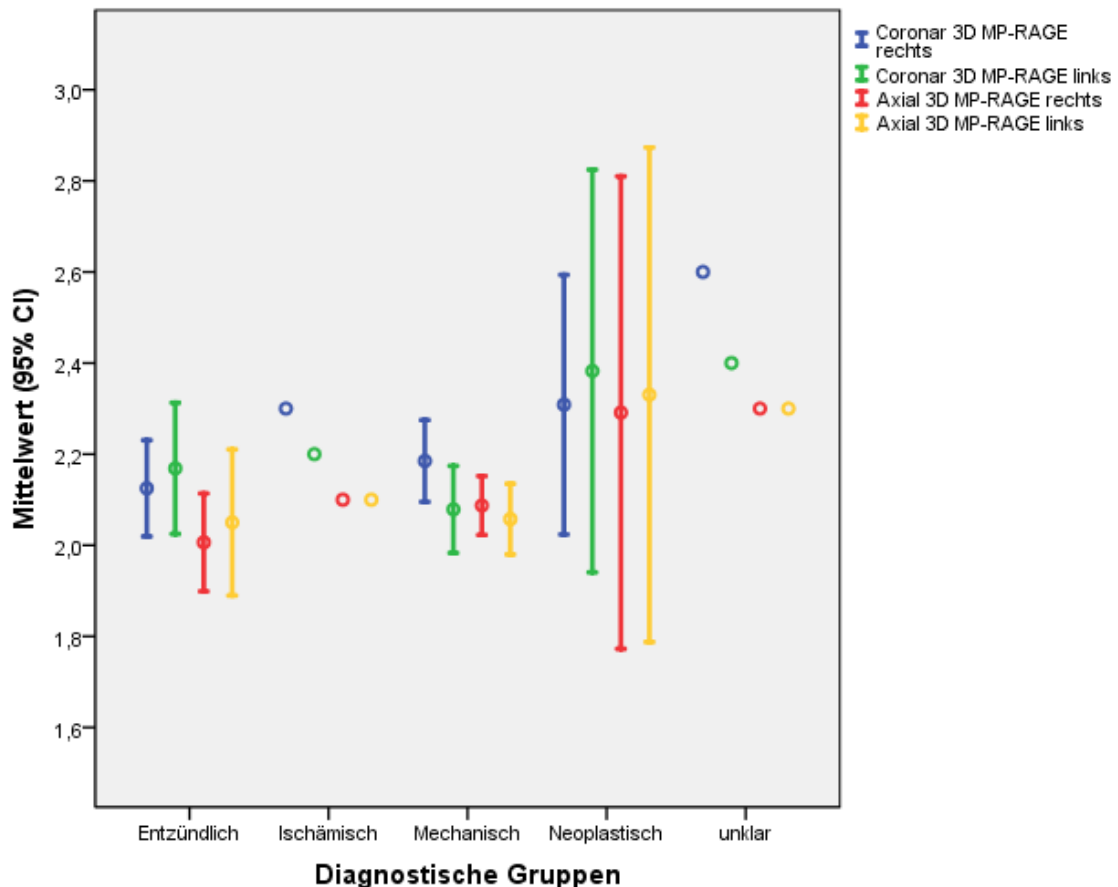


Abbildung 24: Mittelwerte der diagnostischen Gruppen. Nach diagnostischen Gruppen sortierter Mittelwert (Einheit: mm) der Durchmesser der Meningen (nur 3D MP-RAGE mit KM) für die verschiedenen Lokalisationen (s. Farbe) mit 95% Konfidenzintervall (CI). Entzündlich N=16; Ischämisch N=1; Mechanisch N=47; Neoplastisch N=23; Andere Pathologien (unklar) N=1.

7.3 Morphologie und Signalverhalten der Beobachtungsgruppe

Für die Morphologie, visuell eingeordnet in regulär und irregulär, wurde die absolute Häufigkeit der T2-FLAIR-Sequenzen erhoben und in einen Prozentwert umgerechnet. Außerdem wurde das Signalverhalten der Meningen relativ zum Hirnparenchym in hypo-, iso- oder hyperintens eingeteilt und prozentual erfasst. Anschließend erfolgte eine genaue Analyse der Signalintensität für die einzelnen Diagnosen (ab n=7) und diagnostischen Gruppen. Auch die Signalintensität wurde visuell erfasst.

Tabelle 8: Häufigkeit und prozentuale Verteilung der Morphologie bei FLAIR-Sequenzen, unterteilt in regulär und irregulär.

Morphologie	Häufigkeit	Prozent
Regulär	100	92,6
Irregulär	3	2,8
Gesamt	103	95,4
Fehlend	5	4,6

Anm.: Aufgrund der überwiegend regulären Morphologie wurde auf die prozentuale Verteilung für einzelne Diagnosen und diagnostische Gruppen verzichtet. Bei den fehlenden Werten wurde bei den Patienten keine FLAIR-Sequenz durchgeführt.

Tabelle 9: Häufigkeit und prozentuale Verteilung des Signalverhaltens bei FLAIR-Sequenzen, unterteilt in hypo-, iso- und hyperintens.

Signalverhalten	Häufigkeit	Prozent
Hypointens	22	20,4
Isointens	32	29,6
Hyperintens	49	45,4
Gesamt	103	95,4
Fehlend	5	4,6

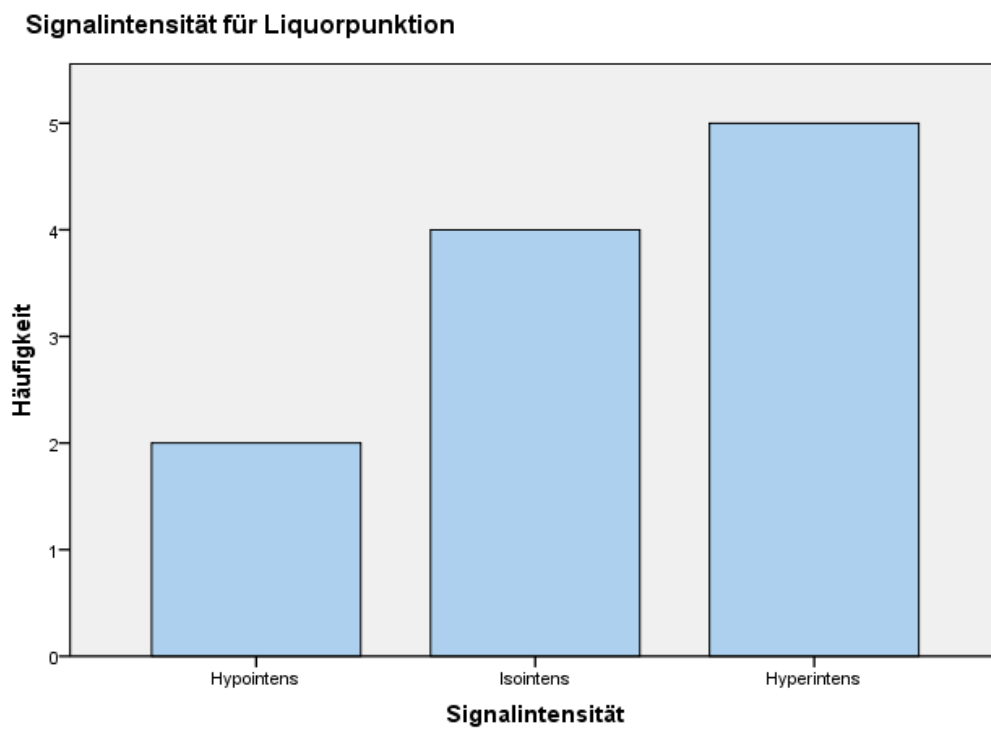
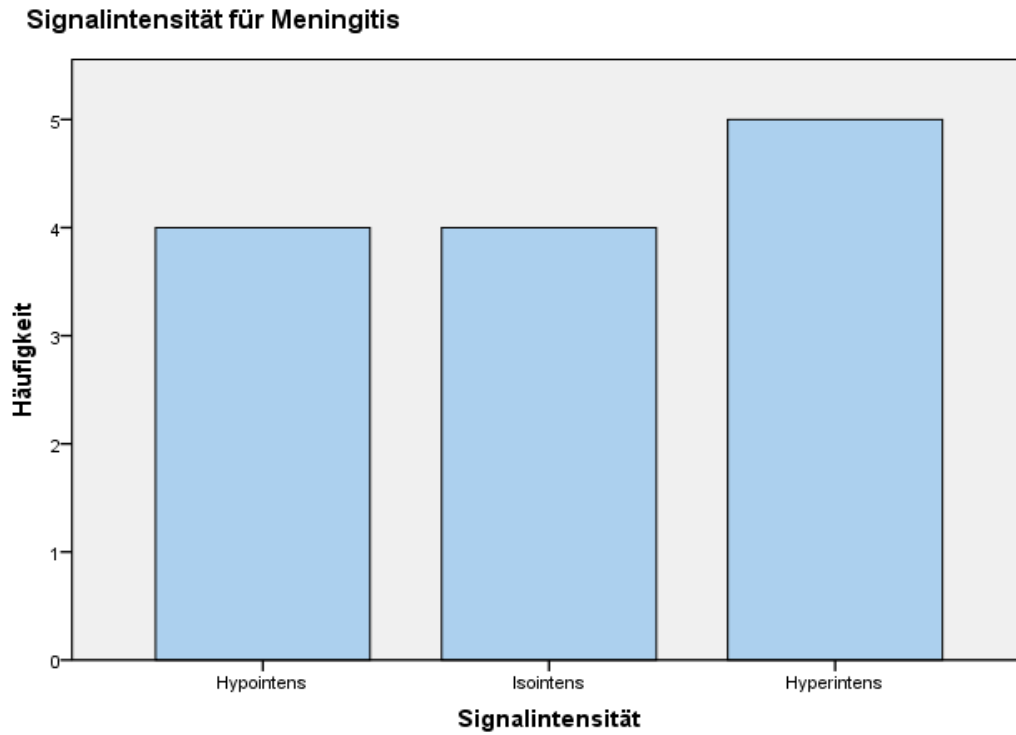


Abbildung 25 und 26: Häufigkeit der Signalintensität bei FLAIR-Sequenzen für die Diagnosen Meningitis (oben) und Liquorpunktion (unten), unterteilt in hypo-, iso- und hyperintens.

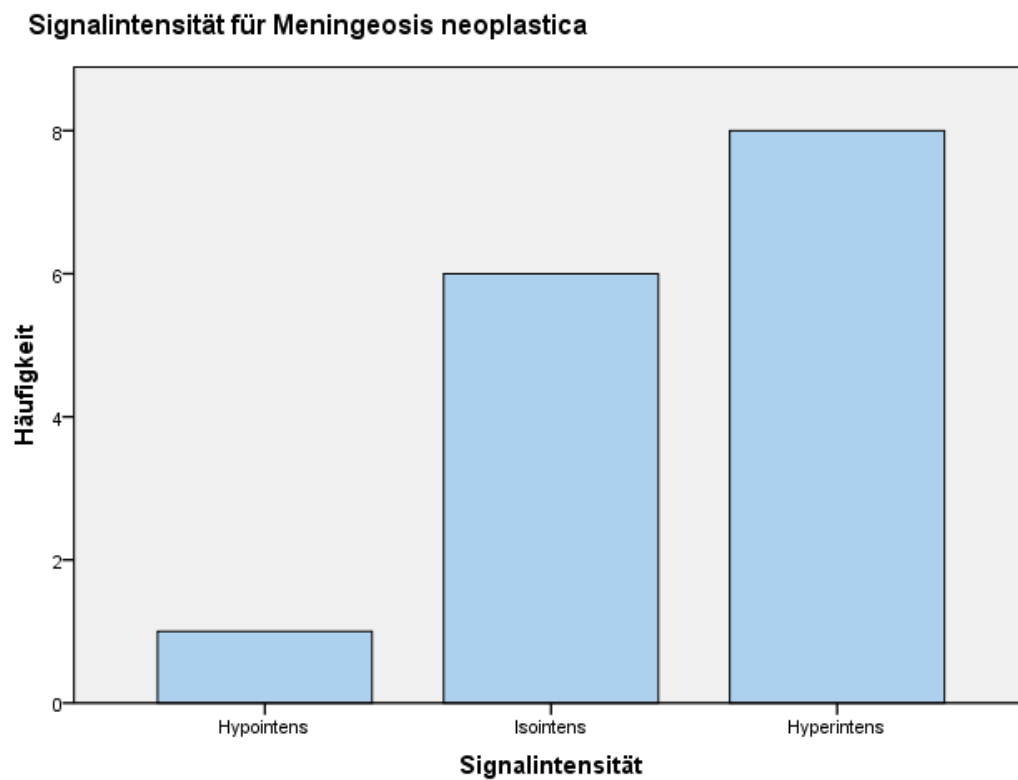
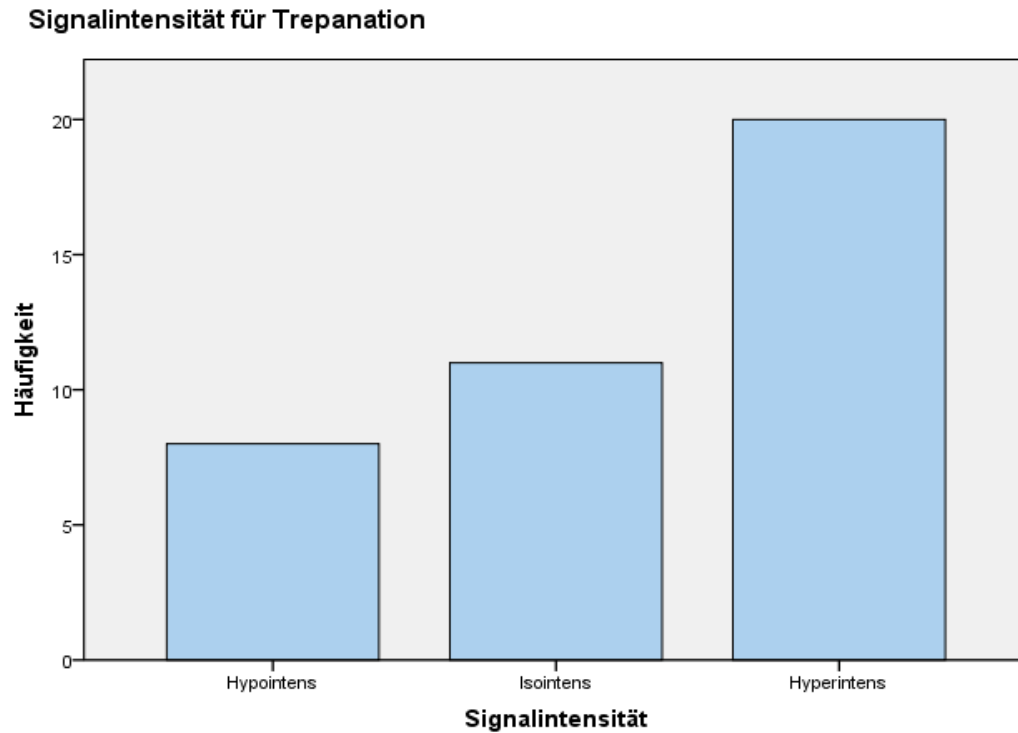


Abbildung 27 und 28: Häufigkeit der Signalintensität bei FLAIR-Sequenzen für die Diagnosen Trepanation (oben) und Meningeosis neoplastica (unten), unterteilt in hypo-, iso- und hyperintens.

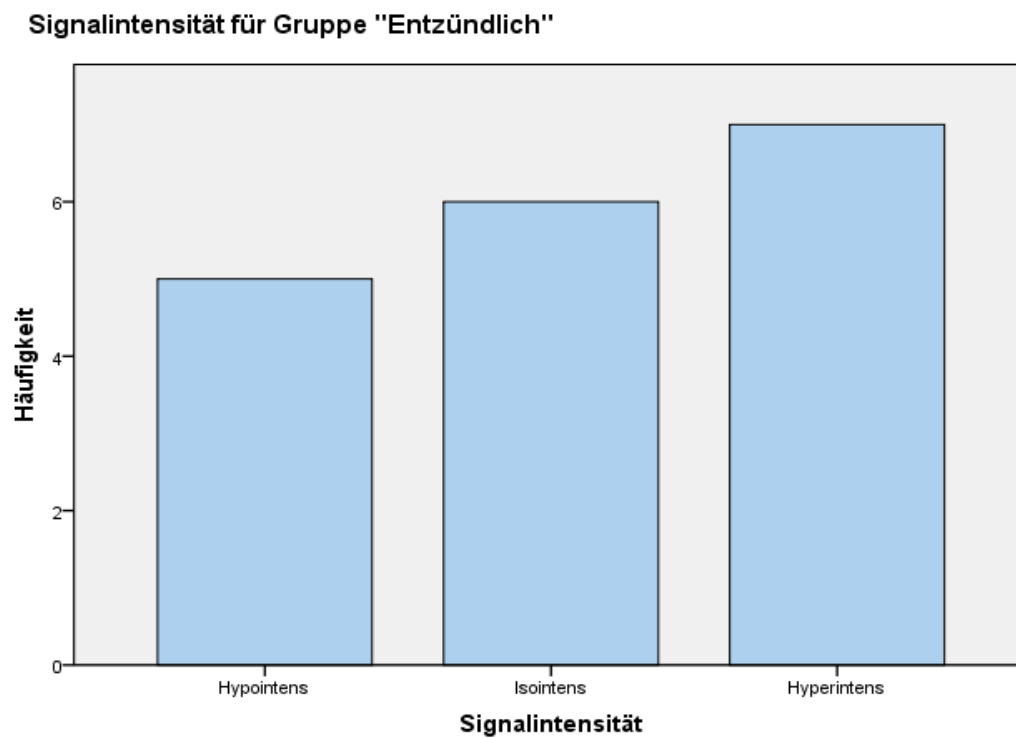
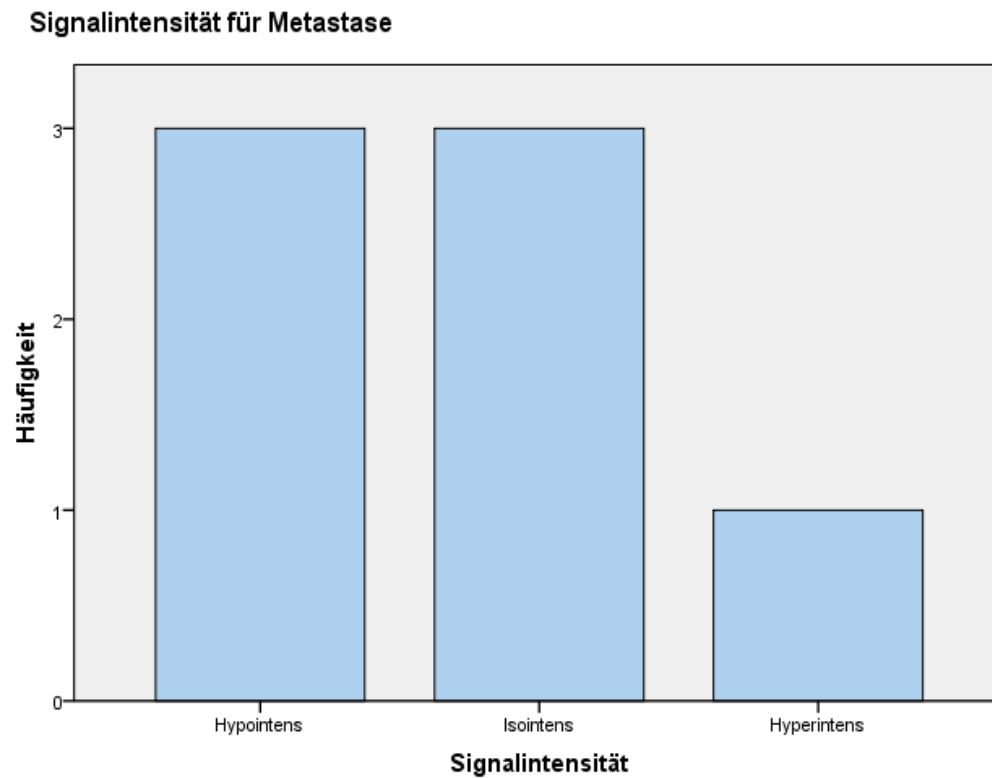


Abbildung 29 und 30: Häufigkeit der Signalintensität bei FLAIR-Sequenzen für die Diagnose Metastase (oben) und die diagnostische Gruppe „Entzündlich“ (unten), unterteilt in hypo-, iso- und hyperintens.

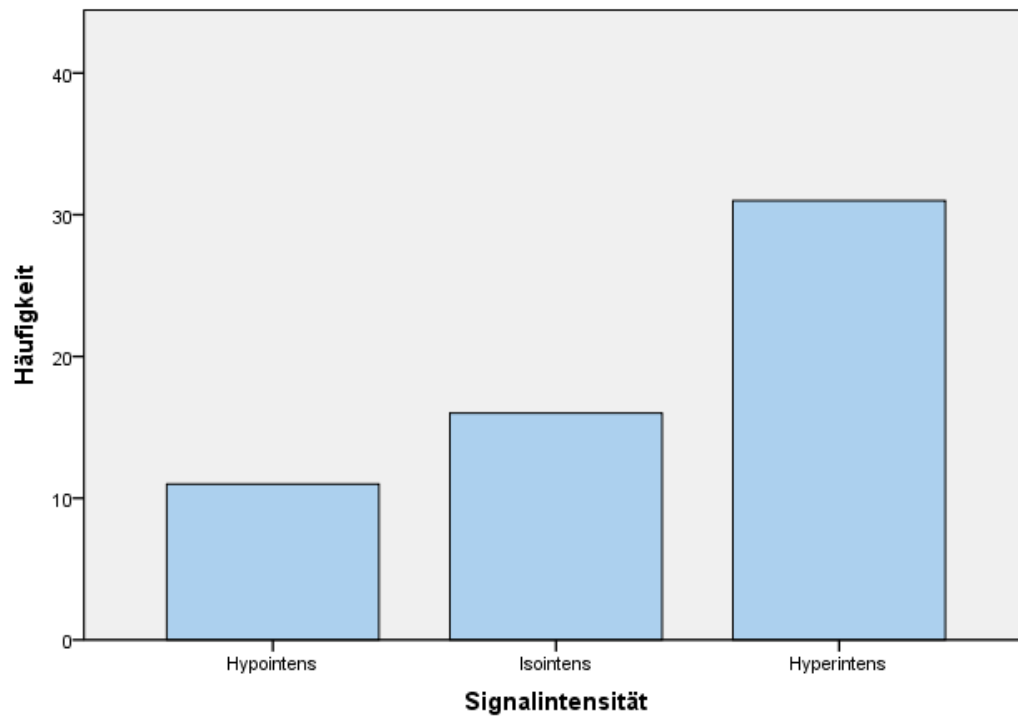
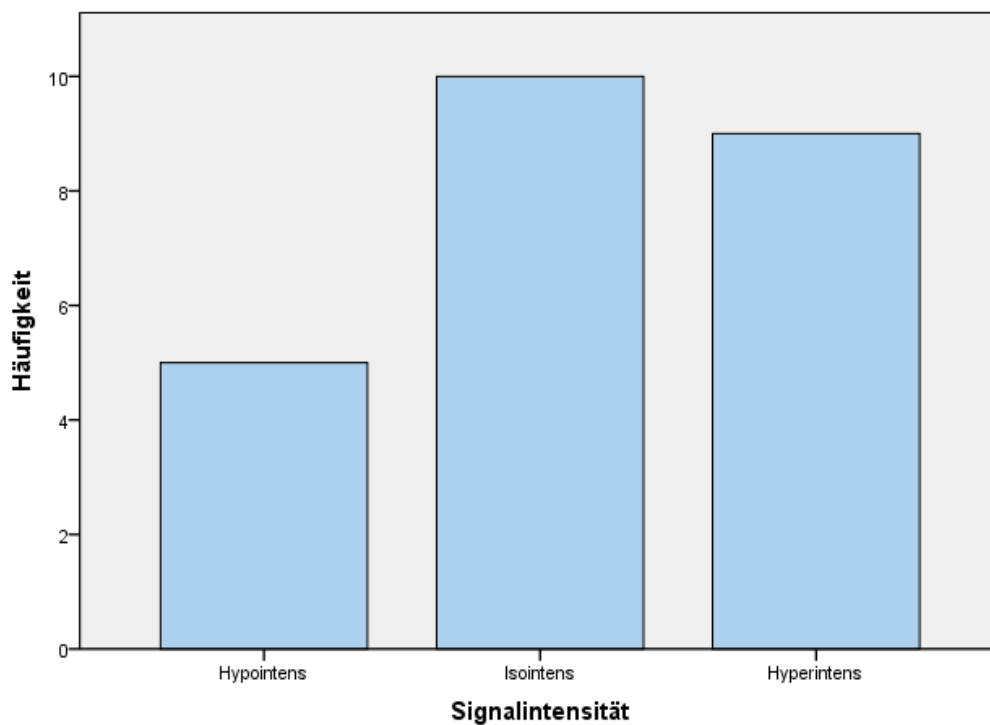
Signalintensität für Gruppe "Mechanisch"**Signalintensität für Gruppe "Neoplastisch"**

Abbildung 31 und 32: Häufigkeit der Signalintensität bei FLAIR-Sequenzen für die diagnostischen Gruppen „Mechanisch“ (oben) und „Neoplastisch“ (unten), unterteilt in hypo-, iso- und hyperintens.

7.4 Kontrollgruppe

7.4.1 Deskriptive Statistik

Analog zur Beobachtungsgruppe wurden die in Tabelle 10 aufgeführten Werte für die Kontrollgruppe ermittelt:

Tabelle 10: Deskriptive Statistik für die Sequenz 3D MP-RAGE mit KM der Kontrollgruppe. Aufgeführt sind jeweils die Lokalisation bzw. Sequenz, Anzahl N, Mittelwert, Median und Standardabweichung der gemessenen Durchmesser der Meningen. (Einheit: mm)

Lokalisation/ Sequenz	N	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Coronar 3D MP-RAGE rechts	121	1,443	1,400	0,1883
Coronar 3D MP-RAGE links	121	1,487	1,500	0,1628
Axial 3D MP-RAGE rechts	108	1,463	1,400	0,1738
Axial 3D MP-RAGE links	106	1,492	1,500	0,1840

7.4.2 Kolmogorov-Smirnov-Test

Bei der Prüfung, ob eine Normalverteilung der Werte vorliegt, zeigen die Werte bei allen Sequenzen, dass eine Normalverteilung auf 5% Signifikanzniveau verworfen werden kann. Auch die Histogramme (s.u.) bestätigen diese Annahme.

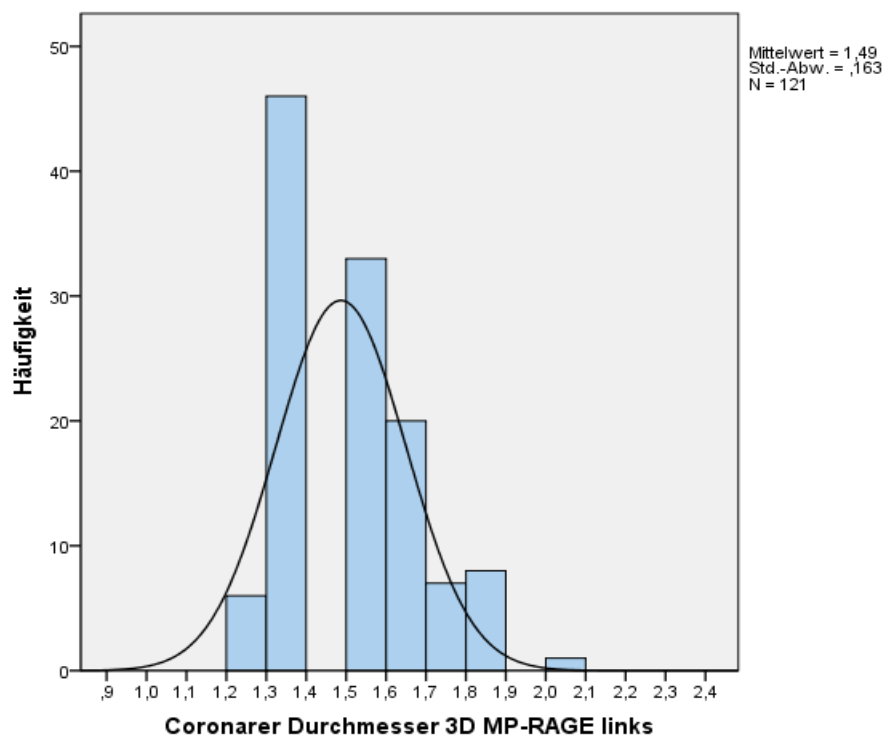
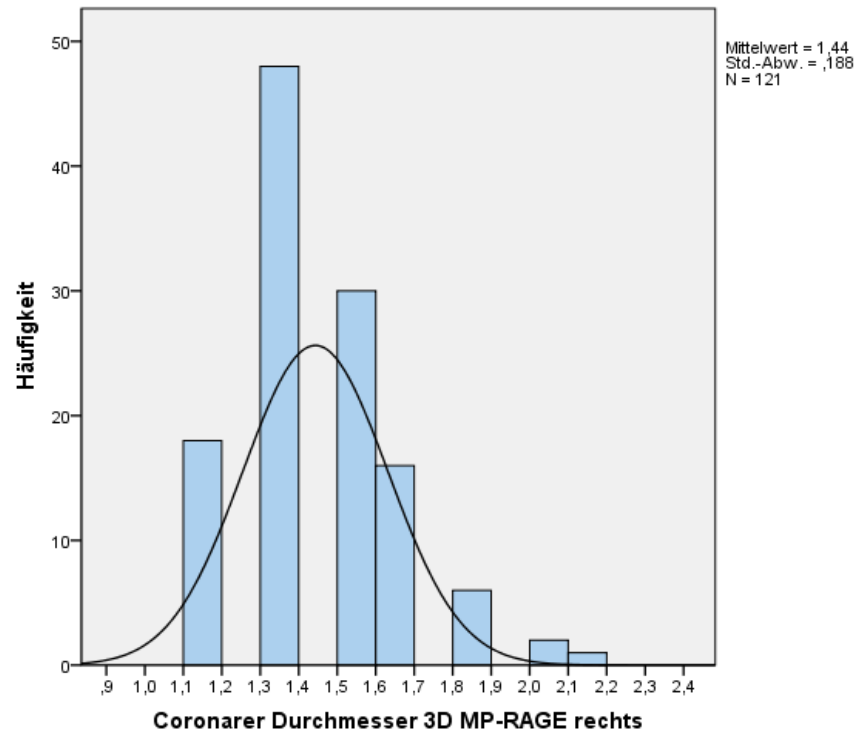


Abbildung 33 und 34: Häufigkeitsverteilung des coronaren Durchmessers rechts bzw. links (blaue Balken) der Sequenz 3D MP-RAGE + KM in der Kontrollgruppe und Normalverteilungskurve. (Einheit: mm)

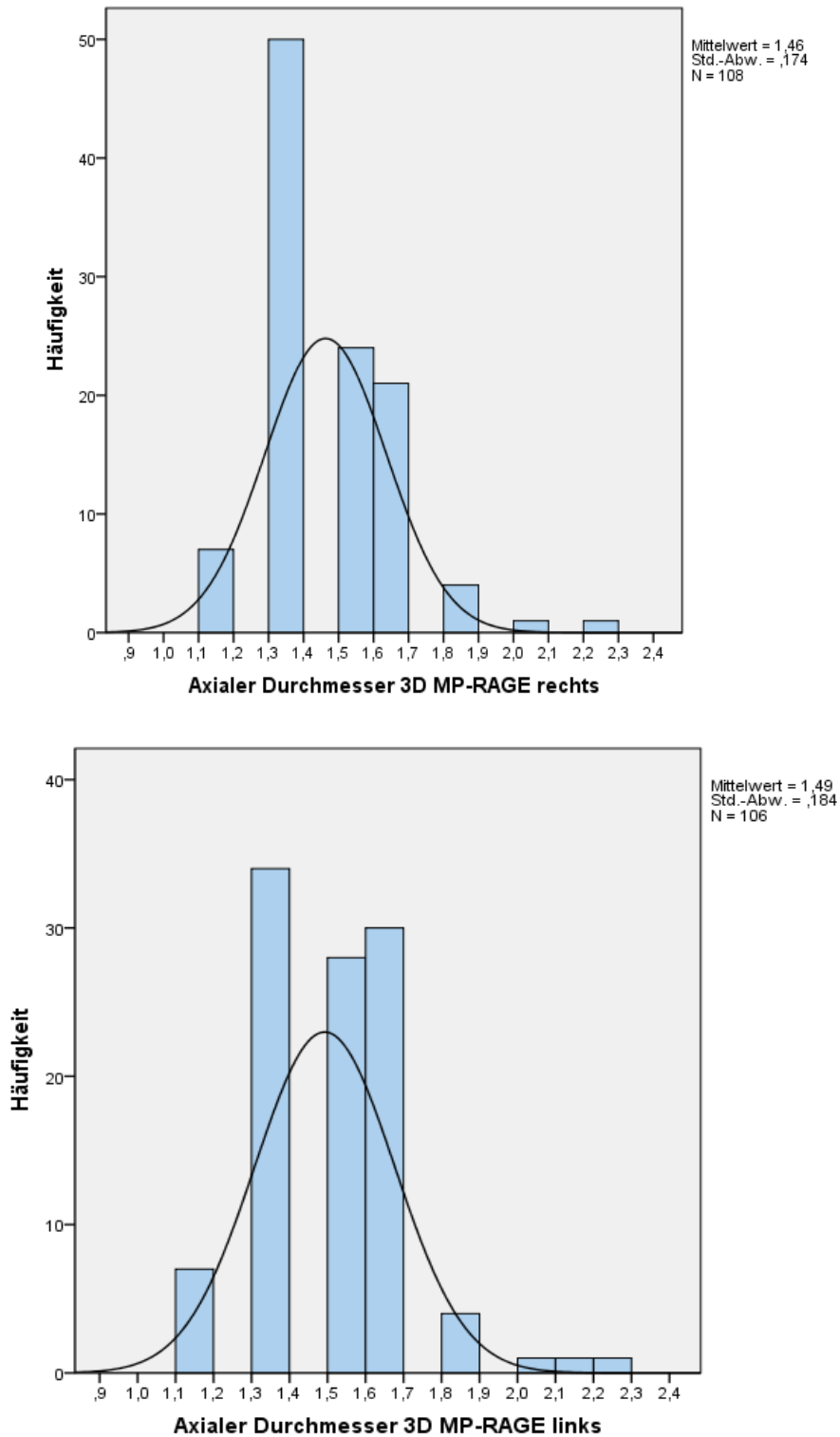


Abbildung 35 und 36: Häufigkeitsverteilung des axialen Durchmessers rechts bzw. links (blaue Balken) der Sequenz 3D MP-RAGE + KM in der Kontrollgruppe und Normalverteilungskurve. (Einheit: mm)

7.5 Vergleich zwischen Beobachtungs- und Kontrollgruppe

7.5.1 Mann-Whitney-Test

Der Mann-Whitney-Test zeigt bei allen Stichprobenvergleichen zwischen Beobachtungs- und Kontrollgruppe einen signifikanten ($p < 0,001$) Unterschied in der Dicke der Meningen. Die Meningen der Beobachtungsgruppe sind damit signifikant dicker als in der Kontrollgruppe.

Tabelle 11: Vergleich der gemessenen Durchmesser für die Sequenz 3D MP-RAGE mit KM der Beobachtungsgruppe gegen Kontrollgruppe. Aufgeführt sind jeweils Lokalisation bzw. Sequenz, und der Durchmesser für die Beobachtungs- (linke Spalte) und Kontrollgruppe (rechte Spalte). (Einheit: mm)

Lokalisation/ Sequenz Beobachtungs- gegen Kontrollgruppe	Dicke der Meningen (Mittelwerte) Beobachtungs- gegen Kontrollgruppe	
Coronarer Durchmesser 3D MP-RAGE rechts	2,213	1,443
Coronarer Durchmesser 3D MP-RAGE links	2,180	1,487
Axialer Durchmesser 3D MP-RAGE rechts	2,128	1,463
Axialer Durchmesser 3D MP-RAGE links	2,131	1,492

7.5.2 Vergleich zwischen diagnostischen Gruppen und Kontrollgruppe

Abb. 37 und Abb. 38 verdeutlichen den Unterschied der Dicke zwischen pathologischen Meningen (Beobachtungsgruppe) und normalen Meningen (Kontrollgruppe) und zwischen den einzelnen diagnostischen Gruppen.

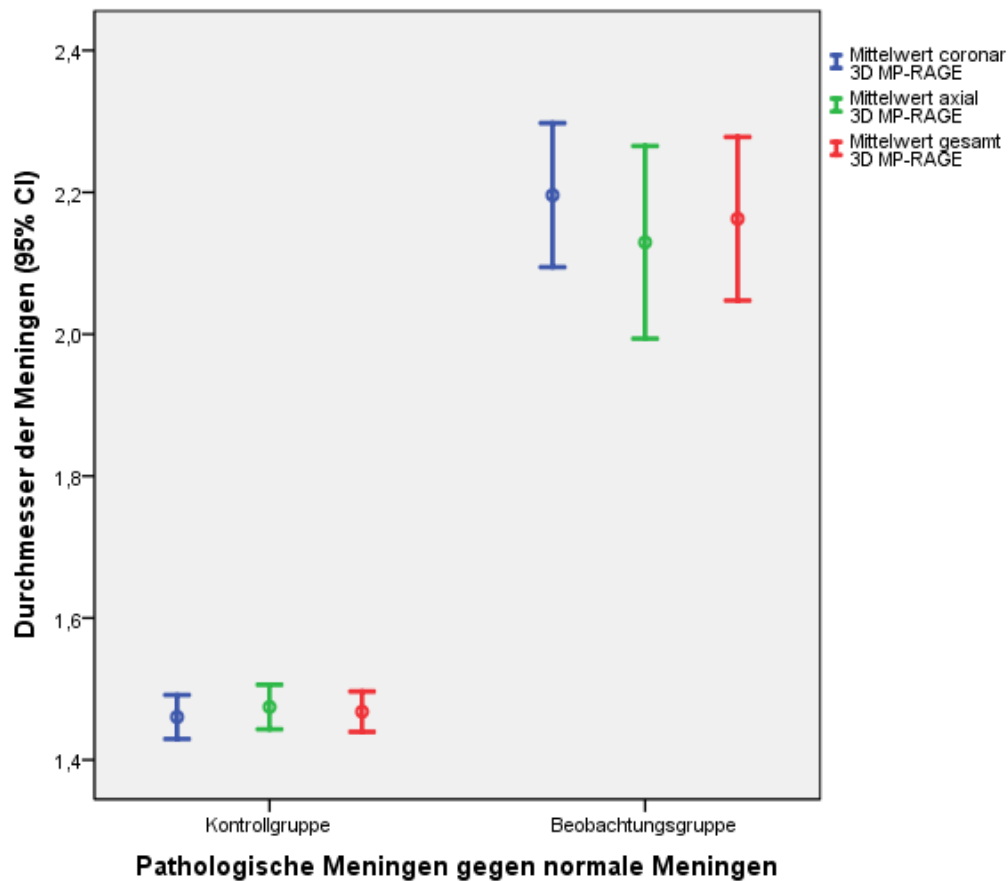


Abbildung 37: Vergleich des Durchmessers (Einheit: mm) der Meningen zwischen Beobachtungsgruppe (N=88) und Kontrollgruppe (N=121): Mittelwert des coronaren Durchmessers (blau), Mittelwert des axialen Durchmessers (grün), Mittelwert des coronaren und axialen Durchmessers (gesamt)(rot) mit 95% Konfidenzintervall (CI).

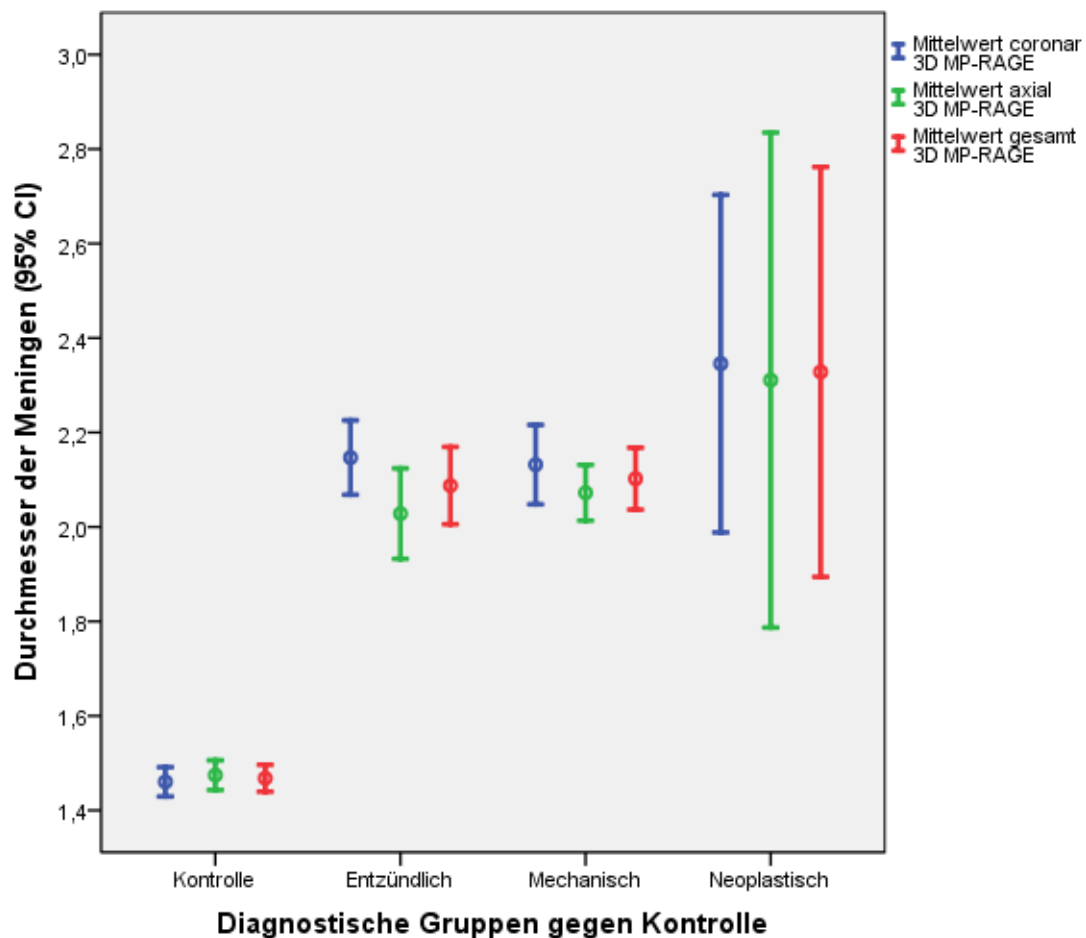


Abbildung 38: Vergleich des Durchmessers (Einheit: mm) der Meningen zwischen diagnostischen Gruppen und Kontrollgruppe: Mittelwert des coronaren Durchmessers (blau), Mittelwert des axialen Durchmessers (grün), Mittelwert des coronaren und axialen Durchmessers (gesamt)(rot) mit 95% Konfidenzintervall (CI). Entzündlich N=16; Mechanisch N=47; Neoplastisch N=23; Kontrolle N=121.

Anm.: Die Gruppen „Ischämie“ (N=1) und „Andere Pathologien“ (N=1) für 3D MP-RAGE wurden aufgrund der geringen Fallzahl nicht berücksichtigt.

7.5.2.1 Vergleich Kontrolle gegen Entzündlich

Der Mann-Whitney-Test zeigt bei allen Stichprobenvergleichen zwischen Kontrollgruppe und den diagnostischen Gruppen signifikante ($p < 0,001$) Unterschiede im Durchmesser der Meningen.

Tabelle 12: Mann-Whitney-Test für die Sequenz 3D MP-RAGE mit KM der Kontrollgruppe gegen die diagnostische Gruppe „Entzündlich“. Aufgeführt sind jeweils Lokalisation bzw. Sequenz und die asymptotische Signifikanz.

Lokalisation/ Sequenz	Asymptotische Signifikanz
Coronarer Durchmesser 3D MP-RAGE rechts	0,000
Coronarer Durchmesser 3D MP-RAGE links	0,000
Axialer Durchmesser 3D MP-RAGE rechts	0,000
Axialer Durchmesser 3D MP-RAGE links	0,000

7.5.2.2 Vergleich Kontrolle gegen Mechanisch

Tabelle 13: Mann-Whitney-Test für die Sequenz 3D MP-RAGE mit KM der Kontrollgruppe gegen die diagnostische Gruppe „Mechanisch“. Aufgeführt sind jeweils Lokalisation bzw. Sequenz und die asymptotische Signifikanz.

Lokalisation/ Sequenz	Asymptotische Signifikanz
Coronarer Durchmesser 3D MP-RAGE rechts	0,000
Coronarer Durchmesser 3D MP-RAGE links	0,000
Axialer Durchmesser 3D MP-RAGE rechts	0,000
Axialer Durchmesser 3D MP-RAGE links	0,000

7.5.2.3 Vergleich Kontrolle gegen Neoplastisch

Tabelle 14: Mann-Whitney-Test für die Sequenz 3D MP-RAGE mit KM der Kontrollgruppe gegen die diagnostische Gruppe „Neoplastisch“. Aufgeführt sind jeweils Lokalisation bzw. Sequenz und die asymptotische Signifikanz.

Lokalisation/ Sequenz	Asymptotische Signifikanz
Coronarer Durchmesser 3D MP-RAGE rechts	0,000
Coronarer Durchmesser 3D MP-RAGE links	0,000
Axialer Durchmesser 3D MP-RAGE rechts	0,000
Axialer Durchmesser 3D MP-RAGE links	0,000

7.5.2.4 Vergleich Entzündlich gegen Mechanisch

Der Mann-Whitney-Test zeigt bei allen Stichprobenvergleichen zwischen den diagnostischen Gruppen keine signifikanten Unterschiede im Durchmesser der Meningen.

Tabelle 15: Mann-Whitney-Test für die Sequenz 3D MP-RAGE mit KM der diagnostischen Gruppen „Entzündlich“ gegen „Mechanisch“. Aufgeführt sind jeweils Lokalisation bzw. Sequenz und die asymptotische Signifikanz.

Lokalisation/ Sequenz	Asymptotische Signifikanz
Coronarer Durchmesser 3D MP-RAGE rechts	0,605
Coronarer Durchmesser 3D MP-RAGE links	0,365
Axialer Durchmesser 3D MP-RAGE rechts	0,126
Axialer Durchmesser 3D MP-RAGE links	0,435

7.5.2.5 Vergleich Entzündlich gegen Neoplastisch

Tabelle 16: Mann-Whitney-Test für die Sequenz 3D MP-RAGE mit KM der diagnostischen Gruppen „Entzündlich“ gegen „Neoplastisch“. Aufgeführt sind jeweils Lokalisation bzw. Sequenz und die exakte Signifikanz.

Lokalisation/ Sequenz	Exakte Signifikanz
Coronarer Durchmesser 3D MP-RAGE rechts	0,789
Coronarer Durchmesser 3D MP-RAGE links	0,899
Axialer Durchmesser 3D MP-RAGE rechts	0,703
Axialer Durchmesser 3D MP-RAGE links	0,662

7.5.2.6 Vergleich Mechanisch gegen Neoplastisch

Tabelle 17: Mann-Whitney-Test für die Sequenz 3D MP-RAGE mit KM der diagnostischen Gruppen „Mechanisch“ gegen „Neoplastisch“. Aufgeführt sind jeweils Lokalisation bzw. Sequenz und die asymptotische Signifikanz.

Lokalisation/ Sequenz	Asymptotische Signifikanz
Coronarer Durchmesser 3D MP-RAGE rechts	0,905
Coronarer Durchmesser 3D MP-RAGE links	0,521
Axialer Durchmesser 3D MP-RAGE rechts	0,375
Axialer Durchmesser 3D MP-RAGE links	0,786

7.6 Reliabilitätsanalyse

Um die Reliabilität der gemessenen Werte der Beobachtungsgruppe zu prüfen, erfolgte zwei Monate nach Abschluss der Messungen eine erneute Analyse der Dicke der Meningen bei N=39 Patienten. Es wurde dieselbe Vorgehensweise wie bei den Messungen der Beobachtungsgruppe (s. 6.3.2) gewählt.

7.6.1 Deskriptive Statistik

Wie in der Beobachtungsgruppe, wurde auch für die Reliabilitätsanalyse (ReTest) anfangs der Mittelwert, Median und die Standardabweichung aus den gemessenen Durchmessern ermittelt:

Tabelle 18: Deskriptive Statistik für die Sequenz 3D MP-RAGE mit KM der Reliabilitätsgruppe (ReTest). Aufgeführt sind jeweils die Lokalisation bzw. Sequenz, Anzahl N, Mittelwert, Median und Standardabweichung. (Einheit: mm)

Lokalisation/ Sequenz	N	Mittelwert	Median	Standardabweichung
ReTest coronar rechts	39	2,021	2,000	0,2858
ReTest coronar links	39	2,028	2,000	0,2615
ReTest axial rechts	39	1,910	1,900	0,2113
ReTest axial links	39	1,900	1,900	0,2524
Mittelwert ReTest coronar	39	2,024	2,000	0,2387
Mittelwert ReTest axial	39	1,905	1,900	0,1966
Mittelwert ReTest gesamt	39	1,965	1,925	0,2080

7.6.2 Kolmogorov-Smirnov-Test

Bei der Prüfung einer Normalverteilung der Werte zeigte sich, dass bei allen Sequenzen eine Normalverteilung auf 5% Signifikanzniveau angenommen werden kann. In den Histogrammen (s.u.) kann dieser Eindruck mindestens bei den coronaren Mittelwerten nicht bestätigt werden, zudem ist die Re-Test-Gruppe mit $N=39$ eher klein, sodass von einer Normalverteilung Abstand genommen werden sollte.

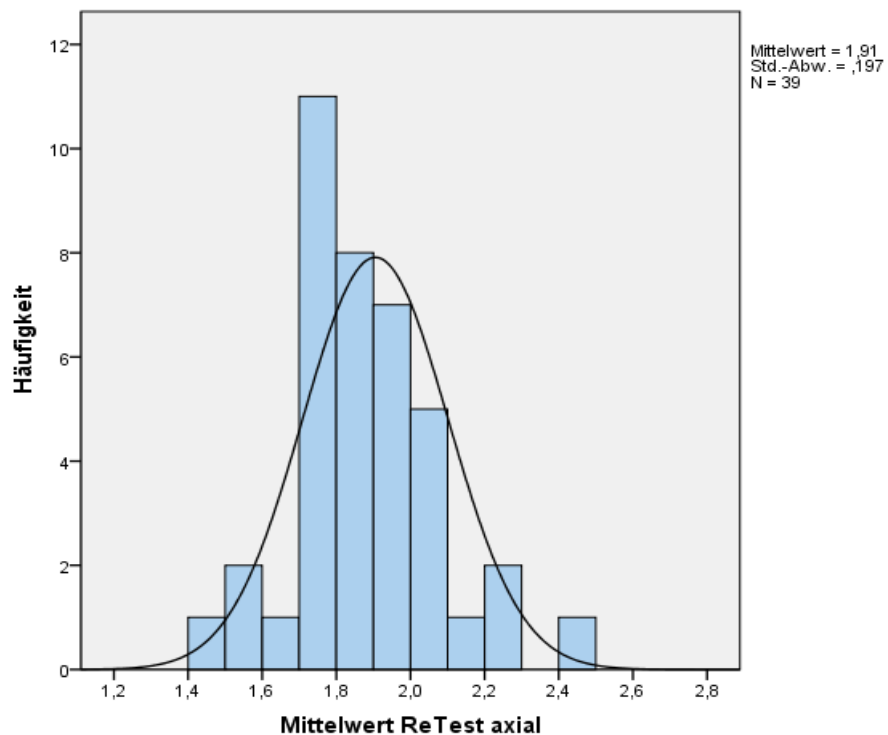
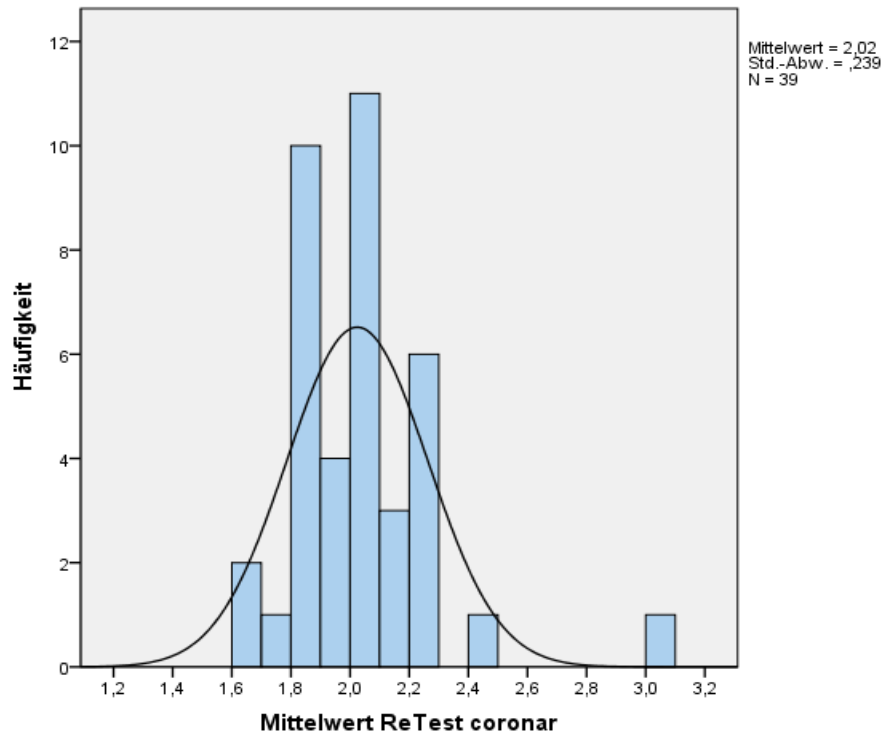


Abbildung 39 und 40: Häufigkeitsverteilung der berechneten coronaren bzw. axialen Mittelwerte (blaue Balken) in der ReTest-Gruppe und Normalverteilungskurve. (Einheit: mm)

7.6.3 Nicht-parametrische Statistik

7.6.3.1 Wilcoxon-Ranganalyse

Die Wilcoxon-Ranganalyse für die Reliabilitätsanalyse zeigt bei allen verglichenen Lokalisationen einen signifikanten ($p < 0,004$) Unterschied der Mittelwerte coronar bzw. axial zwischen der Beobachtungs- und der ReTest-Gruppe.

Tabelle 19: Wilcoxon-Ranganalyse für die Sequenz 3D MP-RAGE mit KM der Beobachtungs- und ReTest-Gruppe. Aufgeführt sind jeweils die verglichene Lokalisation bzw. Testgruppe und die asymptotische Signifikanz.

Lokalisation/ Testgruppe	Asymptotische Signifikanz
Mittelwert coronar - Mittelwert ReTest coronar	0,001
Mittelwert axial - Mittelwert ReTest axial	0,000

7.6.3.2 Rangkorrelationsanalyse nach Spearman

Die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman ergab für alle verglichenen Werte der Re-Test- mit der Beobachtungsgruppe einen positiven linearen Zusammenhang mit einer Signifikanz zwischen $p < 0,001$ und $p = 0,002$ ($N = 39$). Z.B. eine positive Korrelation für ReTest Mittelwert coronar und für ReTest Mittelwert axial. Um diesen linearen Zusammenhang zu veranschaulichen, sind im Folgenden die jeweiligen Streudiagramme der verglichenen Messungen für die Mittelwerte coronar und axial dargestellt.

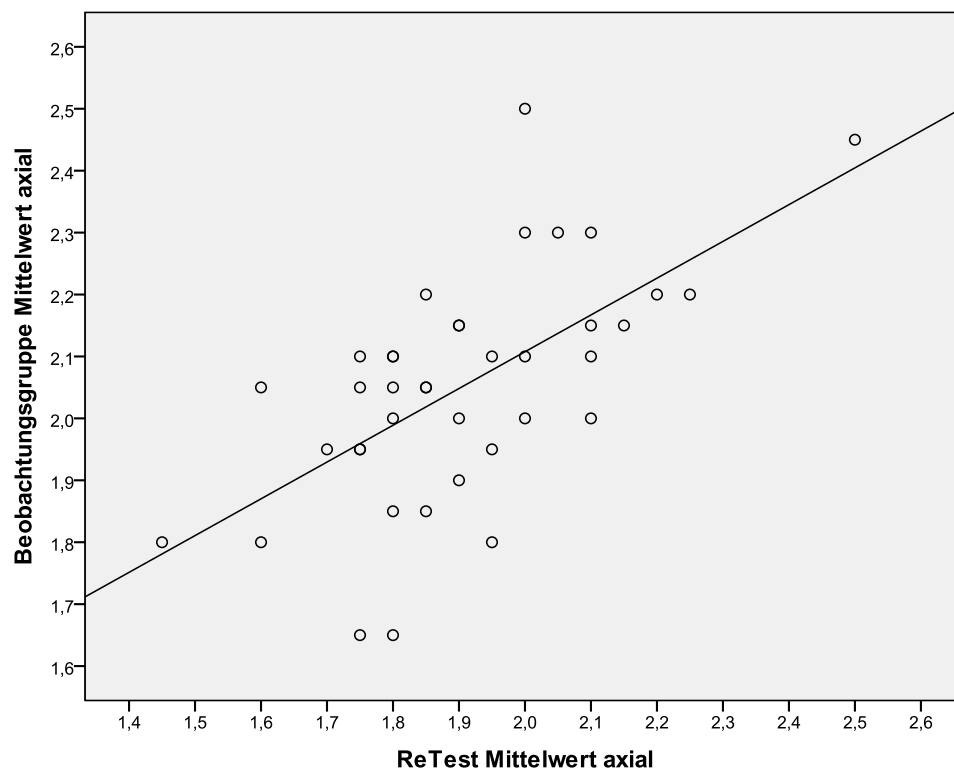
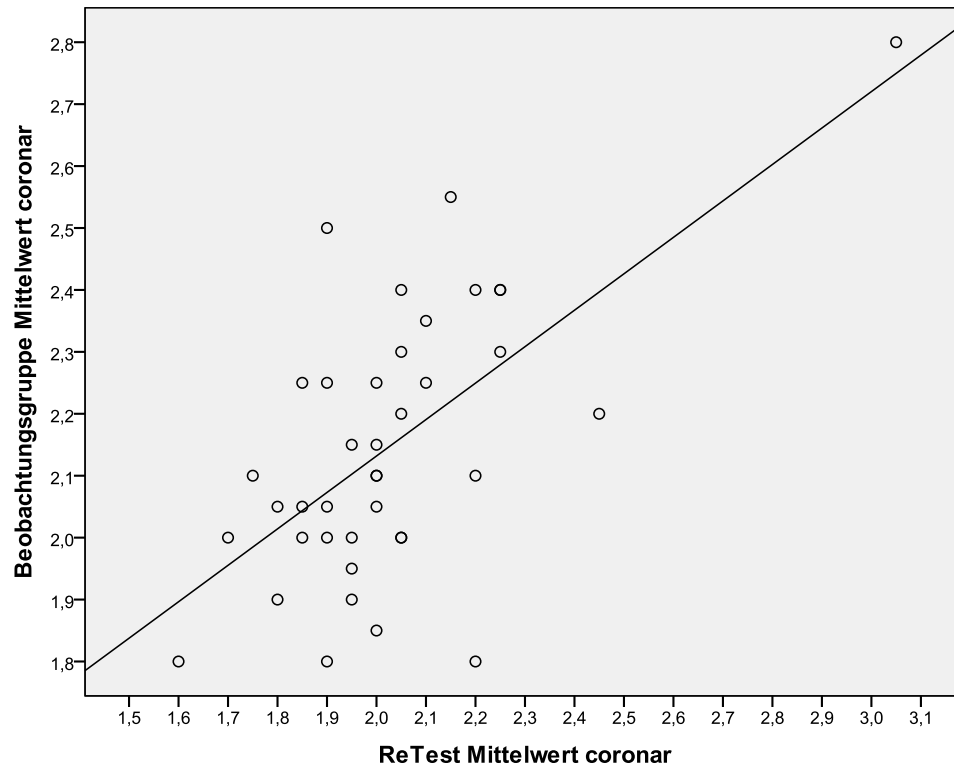


Abbildung 41 und 42: Streudiagramme zur Darstellung eines linearen Zusammenhanges zwischen Vortest (Beobachtungsgruppe auf der Y-Achse) und Nachtest (ReTest auf der X-Achse) des errechneten coronaren und axialen Mittelwertes. Ein positiver linearer Zusammenhang ist an der Regressionslinie erkennbar. (Einheit: mm)

8 Diskussion

In dieser Arbeit wurde untersucht, welches MRT-Verfahren sich für die Ermittlung des meningealen Durchmessers am besten eignet und ob die visuelle Einschätzung einer meningealen Verdickung objektivierbar ist. Zudem sollte geklärt werden, in wieweit bestimmte morphologische Aspekte wie Durchmesser, Kontrastmittelverhalten und Konfiguration spezifisch für bestimmte Krankheitsbilder ist, mit besonderem Fokus auf der Meningeosis neoplastica. Mit ca. 40.000 durchsuchten Befunden, 197 Patienten die alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und letztendlich 108 Fällen, die komplett analysiert werden konnten, ist diese Studie die bisher umfangreichste Arbeit, in der Durchmesser, Signalverhalten und Morphologie pathologisch verdickter Meningen mit unterschiedlichen MRT-Sequenzen analysiert wurden.

Es konnte gezeigt werden, dass sich die visuelle Einschätzung einer meningealen Verdickung durch den befundenden Neuroradiologen, im Vergleich zu einer als normal befundeten Kontrollgruppe, bestätigen lässt, und dass das Ausmaß der Verdickung im Mittel den Angaben in Vorpublikationen entspricht. Wie vermutet ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den pathologischen diagnostischen Gruppen feststellen. Als optimales Verfahren zur Beurteilung der Meningen bewährte sich die kontrastmittelgestützte 3D MP-RAGE Sequenz, die der konventionellen T1-Wichtung überlegen ist. In T2-FLAIR-Sequenzen konnten dagegen über das morphologische Erscheinungsbild und das Signalverhalten nur quantitative Aussagen getroffen werden, womit T2-FLAIR-Sequenzen zur Diagnosestellung nicht ausreichen.

8.1 Verdickung der Meningen

Seit der Einführung der 3D MP-RAGE-Technik können kontrastreiche dreidimensionale Bilder in vergleichsweise kurzer Zeit generiert werden. Diese Technik bietet einige Vorteile gegenüber Standardsequenzen und eignet sich hervorragend für die Beurteilung der Meningen, da eine prominentere

Darstellung der Hirnhäute erfolgt und auch kleinste Gefäße gut abgrenzbar bleiben. Während der Messungen konnten diese Vorteile, v.a. im Vergleich zu normalen T1-Sequenzen mit Gadolinium, bestätigt werden. Ungeklärt blieb allerdings die Frage, inwieweit die 3D MP-RAGE-Sequenz die radiologische Beurteilung der Meningen verändert.

Von 197 Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllten, konnten 108 Patienten vollständig analysiert und in die Studie aufgenommen werden. Die Messungen in der Gruppe der pathologischen Meningen für die 3D MP-RAGE-Sequenzen zeigen bei einem Patientenkollektiv von N=88 mit einem Median von 2,0 - 2,2mm (Mittelwert MW 2,16mm; Standardabweichung SA 0,415-0,683mm) einen deutlich größeren Durchmesser, als die Kontrollgruppe mit einem Median von 1,4 - 1,5mm (MW 1,47mm; SA 0,163-0,188mm), bei einem Patientenkollektiv von N=121. Damit kann bestätigt werden, dass die Erfassung einer signifikanten Verdickung und Kontrastmittelanreicherung über eine rein visuelle, subjektive Einschätzung verlässlich erfolgen kann.

Die in dieser Arbeit gemessenen Werte spiegeln zudem den in der Vergangenheit ermittelten Wert von unter 2mm für nicht-pathologische Meningen wider, wobei sich dies in der vorliegenden Arbeit nur für das 3D MP-RAGE-Verfahren sicher bestätigen lässt. Die Messungen in der Gruppe der pathologischen Meningen bei kontrastmittelunterstützten T1-Sequenzen sollten, bei einem Median von 1,6 - 1,9mm (MW 1,87mm; SA 0,255-0,679mm), dazu führen, den Wert von 2mm kritisch zu hinterfragen beziehungsweise schon bei Messungen um 1,9mm das Vorliegen pathologisch verdickter Meningen in Betracht zu ziehen. Einschränkend muss jedoch aufgeführt werden, dass das Patientenkollektiv der Beobachtungsgruppe für T1-Sequenzen mit n=18 - 30 Patienten relativ klein ausfällt. Aufgrund der kleinen Gruppengröße für kontrastmittelunterstützte T1-Sequenzen, konnte keine gruppenweise Statistik für diese Sequenzen durchgeführt werden.

Die Analyse verschiedener Lokalisationen sollte klären, inwieweit sich bestimmte Bereiche besonders für Messungen der Meningen eignen, und ob es Unterschiede in der Dicke dieser Lokalisationen gibt. Hier zeigten sich lediglich signifikante Unterschiede zwischen den Lokalisationen coronar - axial, aber insbesondere keine Unterschiede zwischen den jeweiligen Seiten der

Lokalisationen coronar - coronar oder axial - axial. Nach Adjustierung für multiples Testen (Bonferroni) zeigten sich jedoch sowohl für T1- als auch für 3D MP-RAGE-Sequenzen keine Unterschiede.

Auch zwischen den diagnostischen Gruppen konnten keine Unterschiede im Durchmesser der Meningen festgestellt werden, nur der coronare Durchmesser weist einen nicht signifikanten Trend zu einem stärkeren Durchmesser auf: in der Gruppe „Entzündlich“ mit einem coronaren Median von 2,1mm, axial 2mm; in der Gruppe „Mechanisch“ mit einem coronaren Median von 2,1-2,2mm, axial 2,1mm; in der Gruppe „Neoplastisch“ mit einem coronaren Median von 2,2mm, axial 2,0-2,1mm. Gerade in der Gruppe der Neoplasien konnte allerdings eine große Schwankungsbreite der Durchmesser beobachtet werden (Schwankungsbereich 1,5-7,5mm).

Betrachtet man die mittels 3D MP-RAGE gemessenen Mittelwerte der Dicke in den großen Diagnosegruppen gegenüber der Kontrollgruppe, wird deutlich, dass sich die diagnostischen Gruppen mit einer großen Signifikanz von den Kontrollen unterscheiden ($p < 0,001$). Die Mittelwerte der Kontrollgruppe zeigen mit coronaren Werten von 1,47mm und axialen Werten von 1,48mm sehr viel kleinere Durchmesser der Meningen, verglichen mit der Beobachtungsgruppe, bei Werten von 2,20mm coronar und 2,13mm axial (s. Tabelle 20). Die meningealen Veränderungen mechanischen Ursprungs haben mit Mittelwerten von 2,13mm coronar und 2,07mm axial neben den Veränderungen entzündlichen Ursprungs mit Mittelwerten von 2,15mm coronar und 2,03mm axial die geringsten Dicken der pathologisch veränderten Meningen. Die neoplastischen Veränderungen führen zur stärksten Verdickung (2,35mm coronar, 2,31mm axial, s. Abb. 43). Beachtet werden muss jedoch die jeweilige Gruppengröße, die bei den mechanischen Veränderungen die aussagekräftigsten Ergebnisse, aufgrund der großen Anzahl an Patienten in dieser Untergruppe, erkennen lässt (N=47). Abschließend lässt sich schlussfolgern, dass neoplastische Erkrankungen der Meningen, zumindest in dieser Studie, zu den ausgeprägtesten Verdickungen mit Kontrastmittelaufnahme bei meningealen Veränderungen führen. In der Literatur konnten dazu keine vergleichbaren Aussagen gefunden werden.

Tabelle 20: Vergleich der gemessenen Durchmesser für die Sequenz 3D MP-RAGE mit KM der Beobachtungsgruppe gegen Kontrollgruppe. Aufgeführt sind jeweils Lokalisation bzw. Sequenz, und der Durchmesser für die Beobachtungs- (linke Spalte) und Kontrollgruppe (rechte Spalte). (Einheit: mm)

Lokalisation/ Sequenz Beobachtungs- gegen Kontrollgruppe	Dicke der Meningen (Mittelwerte) Beobachtungs- gegen Kontrollgruppe	
Coronarer Durchmesser 3D MP-RAGE	2,20	1,47
Axialer Durchmesser 3D MP-RAGE	2,13	1,48

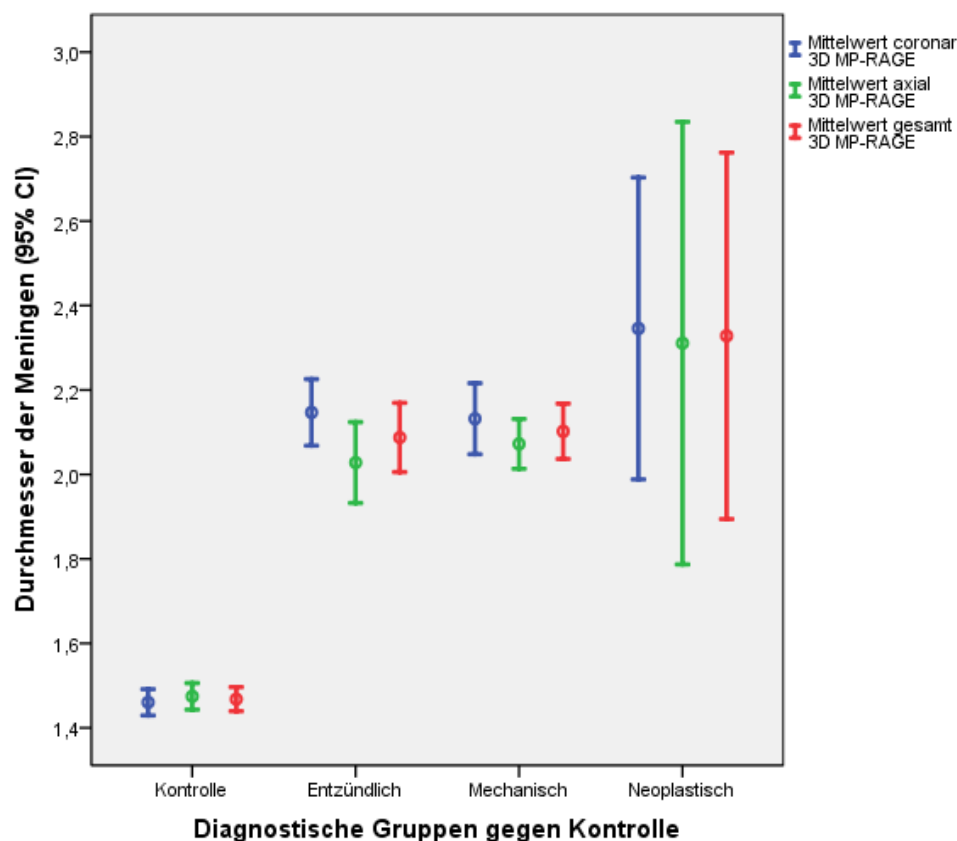


Abbildung 43: Vergleich des Durchmessers (Einheit: mm) der Meningen zwischen diagnostischen Gruppen und Kontrollgruppe: Mittelwert des coronaren Durchmessers (blau), Mittelwert des axialen Durchmessers (grün), Mittelwert des coronaren und axialen Durchmessers (gesamt)(rot) mit 95% Konfidenzintervall (CI). Entzündlich N=16; Mechanisch N=47; Neoplastisch N=23; Kontrolle N=121.

Problematisch erwies sich während der Datenerhebung die häufig vorliegende Inhomogenität der Meningen, die eine vergleichbare Messung auf beiden Seiten an den definierten Lokalisationen erschwerte. Trotz eines vorab festgelegten Messbereichs führte dies dazu, dass zum Teil sehr unterschiedliche Werte für die gegenüberliegenden Seiten gemessen wurden. Diese vermeintlich exakte Methode könnte durch volumetrische Messungen verbessert werden, was allerdings mit einem höheren Aufwand verbunden wäre. Denkbar wäre es auch, die Messungen an den dicksten Stellen der Meningen durchzuführen, was allerdings wieder Einschränkungen in der Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Messdaten zur Folge hätte. Außerdem müsste sehr sorgfältig darauf geachtet werden, dass nur in den Ebenen gemessen wird, in denen die Meningen in einer rechtwinkligen Schnittebene angeschnitten wurden, da die Durchmesser sonst fälschlicherweise zu groß gemessen werden würden. In dieser Arbeit wurde demnach versucht, einen guten Kompromiss aus genauen Messungen und vergleichbaren Daten zu realisieren, indem an vorab festgelegten Lokalisationen mit dem höchsten Vergrößerungsfaktor die rechtwinklig angeschnittenen Meningen ausgemessen wurden.

8.2 Krankheitsentitäten

Von 108 Patienten, bei denen T1- und/ oder 3D MP-RAGE-Sequenzen angefertigt wurden, war die Ursache der Kontrastmittelanreicherung der Meningen bei 61 der 108 Patienten mechanisch (ca. 56,5%), bei 25 der 108 Patienten neoplastisch (ca. 23,1%), bei 19 der 108 Patienten entzündlich (ca. 17,6%) und bei einem der 108 Patienten ischämisch (ca. 0,9%). Bei zwei Patienten blieb die Ursache der Kontrastmittelanhebung unbekannt.

8.2.1 Mechanische Ursachen einer Kontrastmittelanreicherung

Eine abnorme meningeale KM-Anreicherung kann laut Sze et al. bei so gut wie allen Patienten innerhalb eines Jahres nach einer Operation am Schädel beobachtet werden und sogar mehrere Jahre persistieren. (Sze 1993, S. 731) Wie zu erwarten, war damit die häufigste Diagnose unter den in unserer Studie untersuchten mechanischen Ursachen mit n=42 die Trepanation, was sich u.a. durch die große Anzahl postoperativer MRT-Untersuchungen in der Beobachtungsgruppe erklären lässt.

Normalerweise kommt es darunter zu einer mindestens geringen, fokalen Signalanhebung der Dura. Treten Hämatome oder Hygrome auf, kann die Kontrastmittelanreicherung auch stärker oder diffus ausfallen. (Cinnamon et al. 1994, S. 494) Standardmäßig wird deshalb bei Tumorresektionen innerhalb der ersten 72h postoperativ ein MRT angefertigt, auch um mögliche Tumorreste zu identifizieren, da später eine schwer zu unterscheidende „benigne“ postoperative Anreicherung auftritt. Diese ähnelt mit ihrem linear-verdickten oder nodulärem Charakter Tumorresiduen und tritt praktisch in 99% der Fälle auf. (Sato et al. 1997) Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass schon nach weniger als 24h erste nicht-signifikante Signalanhebungen auftreten können, welche durch Reparaturmechanismen, Hypervaskularisation und den Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke erklärt werden. (Henegar et al. 1996, S. 176) Die postoperative Kontrastmittelanreicherung der Meningen ist dabei nicht immer nur unilateral, sondern kann auch bilateral, diffus, linear, infra- oder supratentoriell vorliegen. (Mokri 2001, S. 979)

Als zweithäufigster Grund in der Gruppe wurde die Kontrastmittelanreicherung der Meningen durch eine Liquorpunktion bei 11 und ein Liquorunterdrucksyndrom bei 4 Patienten ermittelt. Diese Anreicherung wird entweder direkt durch den Nadeleinstich oder sekundär durch eine intrakranielle Hypotension hervorgerufen, wenn zu viel Liquor abgelassen wurde. Die intrakranielle Hypotension kann jedoch auch nach Operationen oder spontan auftreten (SIH: spontane intrakranielle Hypotension).

Bei einer im klinischen Alltag derart häufigen Prozedur, wie der Liquorpunktion, würde man allerdings eine größere Anzahl von Patienten mit

Kontrastmittelanreicherung erwarten. So wird in einem Review von Anthony et al. von einer diffusen Signalanhebung bei bis zu 5% der Patienten nach Liquorpunktion ausgegangen, welche von post-punktionellen Kopfschmerzen begleitet sein kann. (Antony et al. 2015, S. 654-656)

Als Begründung für die auftretende Kontrastmittelanreicherung wird die Monro-Kellie-Hypothese herangezogen, welche besagt, dass das reduzierte Liquorvolumen durch die Leckage eine Volumenkompensation mit einer resultierenden Hyperämie der meningealen Venen zur Folge habe. Dadurch käme eine lineare, nicht-noduläre KM-Anreicherung zustande, die sich von anderen Auslösern für eine Signalanhebung unterscheiden würde. (Tosaka et al. 2005, S. 362–363)

In der MRT können bei Gadoliniumgabe auf T1-gewichteten Sequenzen bilateral verdickte, lineare Kontrastmittelanreicherungen der Dura sowie u.U. subdurale Flüssigkeitsansammlungen oder ein Deszensus des Gehirns beobachtet werden. (Smirniotopoulos et al. 2007, S. 528)

Außerdem beschrieben ist eine fronto-temporo-basal wellenförmige Erscheinung und eine diffuse, nicht-noduläre Signalerhöhung der Meningen sowie charakteristisch verdickte, kontinuierliche Aufhellungen der Dura im Bereich des Tentoriums und in den frontalen, temporalen und retroclivalen Regionen. Dabei zeigten sich vor allem parieto-occipital und cerebellär dünne, kontinuierliche bis teilweise unterbrochene Aufhellungen und entlang der Schädelkalotte bogenförmige, lineare Anreicherungen. (Tosaka et al. 2005, S. 363–364)

Die in der vorliegenden Arbeit aufgeführten Fälle einer Kontrastmittelanreicherung nach Liquorpunktion sind aus statistischer Sicht quantitativ nicht repräsentativ zu werten, da eine MR-Bildgebung nicht nach jeder Liquorpunktion erfolgt. Zusätzlich gestaltete sich gerade bei der Diagnose „Liquorpunktion“ die Unterscheidung der Diagnosen nicht immer einfach, da bei einigen Patienten mehrere Diagnosen beschrieben waren, die zu einer KM-Anreicherung der Meningen führen können. Es wurde schlussendlich die sowohl zeitlich, als auch pathophysiologisch wahrscheinlichste Diagnose gewertet, wenn der befundende Neuroradiologe nicht explizit den Grund der Kontrastmittelanreicherung in seinem Befund nennen konnte.

Mit drei Subduralhämatomen und einem Hydrozephalus sind auch seltenere Ursachen für eine Signalerhöhung der Meningen in dieser Studie vertreten.

Chronischen Subduralhämatomen (SDH) liegt oft ein Sturzereignis bei meist älteren Patienten in den vorangegangenen Tagen und Wochen zugrunde, das zu einer Ruptur der Brückenvenen geführt hat.

Wird eine MRT veranlasst, erscheint das SDH mit einer geringen Signalintensität auf T1- und T2-gewichteten Sequenzen und fokaler oder diffus-verteilter pachymeningealer KM-Anreicherung. In der Studie von Blitshteyn et al. wird bei lokalisierter Signalerhöhung von einer „fibrokollagenen Neomembran“ gesprochen, welche sich bei Gadoliniumgabe darstellen lässt. (Blitshteyn et al. 2004, S. 91) Auch Cinnamon et al. beschreiben zwei Komponenten: eine innenliegende, mit der Signalintensität des Liquors, und eine außenliegende, die relativ zum Liquor hyperintens erscheint. (Cinnamon et al. 1994, S. 482) Möglicherweise ist das Kontrastmittelverhalten bei chronischen SDHs durch eine entzündliche Reaktion der umliegenden Meningen bedingt, worauf Ergebnisse von Biopsien hindeuten. (Blitshteyn et al. 2004, S. 90)

Nicht zweifelsfrei geklärt ist der Grund der Kontrastmittelanreicherung bei dem Patienten mit Hydrozephalus, da neben einem schon früher diagnostizierten Multiplen Myelom (MM) zusätzlich ein - zum Zeitpunkt der Studie noch nicht behandeltes - Glioblastoma multiforme (GBM) im Befund beschrieben ist. Denkbar wäre eine vaskuläre Stauung, die durch den Hydrozephalus zu einer Anreicherung der Meningen führt. (Schumacher et al. 1994) Der Hydrozephalus selbst könnte über eine Kompression der Ventrikel und einer daraus resultierenden Abflussstörung des Liquors durch das GBM ausgelöst worden sein. Nicht zu vernachlässigen ist allerdings eine Kontrastmittelanreicherung, ausgelöst durch eine Invasion der Multiplen Myelom-Zellen. Schluterman et al. schlussfolgern in einer Studie, die die sehr seltene leptomeningeale Myelomatose untersucht, dass bei Patienten mit MM, welche radiologische und klinische Zeichen einer ZNS Dissiminierung zeigen, immer eine Invasion der Plasmazytomzellen in die Meningen in Betracht gezogen werden sollte. (Schluterman et al. 2004)

8.2.2 Entzündliche Ursachen einer Kontrastmittelanreicherung

Bei den entzündlichen Ursachen sind die Meningitiden mit $n=14$ die größte Gruppe. Aus statistischen Gründen wurden alle Meningitiden im weiteren Sinne in einer Gruppe zusammengefasst. Unter den entzündlichen Erkrankungen, die die Meningen betreffen können, machen die bakteriellen Meningitiden die zahlenmäßig größte und wichtigste Gruppe aus. So ist es nicht verwunderlich, dass auch in dieser Arbeit der häufigste Auslöser mit ca. 40% Bakterien waren. Die geringe Zahl von Meningitiden bzw. Meningoenzephalitiden ist dadurch begründet, dass die MRT-Diagnostik nicht dem Standard bei dieser Art der Erkrankung entspricht und nur in Ausnahmefällen angewandt wird. Dies beruht einerseits auf der langen Untersuchungszeit, geringen Kapazitäten und hohen Kosten, andererseits darauf, dass sich nur in ca. 50% der Fälle eine Signalanhebung zeigt. Damit ist die MRT für die alleinige Diagnose einer Meningitis nicht ausreichend. (Hazany et al. 2014, S. 315)

Findet sich allerdings eine Kontrastmittelanreicherung, ist diese eher leptomeningeal als pachymeningeal (Smirniotopoulos et al. 2007, S. 525–551), da sie durch den Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke bedingt ist, und somit das Kontrastmittel aus den Gefäßen in das umliegende Interstitium austreten und sich anreichern kann. Dabei zeigen bakterielle und virale Meningitiden typischerweise eine dünne, lineare Signalerhöhung der Pia, die tief in die Sulci reicht. (Hazany et al. 2014, S. 315) In einer Studie von Kamra et al. konnte eine abnorme meningeale Signalanhebung auf KM-unterstützten T1-gewichteten MRT-Sequenzen bei tuberkulöser, pyogener und cryptokokkaler Meningitis bei allen untersuchten Fällen nachgewiesen werden, während Patienten mit viraler Meningitis nur in 55% der Fälle dieselben Auffälligkeiten zeigten. (Kamra et al. 2004, S. 393) Wang et al. fanden dem gegenübergestellt in 77% der viralen Meningitiden Zeichen einer meningealen Reizung. (Wang et al. 2009)

Im Gegensatz zu bakteriellen und viralen Hirnhautentzündungen stellt sich eine Kontrastmittelanreicherung bei Pilzinfektionen dicker und knotenförmiger dar. (Smirniotopoulos et al. 2007, S. 532) Evtl. kann bei allen Formen der Meningitis zusätzlich eine milde Dilatation der Ventrikel und eine Verbreiterung des Subarachnoidalraumes durch eine relative Obstruktion des Liquorabflusses gefunden werden. (Hazany et al. 2014, S. 315)

Erwähnenswert ist unter den hier untersuchten Patienten ein Fall einer idiopathisch hypertrophen Pachymeningitis, die sich, wie in der Literatur beschrieben, mit einer stark fibrotisch-verdickten Dura darstellte. (Keshavaraj et al. 2012; Rojana-udomsart et al. 2008; Zhao et al. 2014 Jul)

Es handelt sich um eine seltene chronisch-inflammatorische Erkrankung unklarer Genese, die zu einer fibrösen Verdickung der zerebralen oder spinalen Dura führt. Sie kann idiopathisch oder sekundär, z.B. durch bestimmte Erreger (Syphilis, Tuberkulose), Autoimmunerkrankungen (Vaskulitis), Sarkoidose oder Tumorerkrankungen auftreten, und es kann begleitend eine Sinusvenenstenose vorliegen. (Zhao et al. 2014 Jul, S. 1130–1131)

Im MRT lassen sich nach Gadoliniumgabe diffuse, fokale, glatte oder nodulär-verdickte Signalanhebungen der Meningen visualisieren (Cinnamon et al. 1994, S. 494), die auf T1-Sequenzen hypo- bis isointens, auf T2-, FLAIR- und diffusionsgewichteten Sequenzen hypointens erscheinen. (Zhao et al. 2014 Jul)

8.2.3 Neoplastische Ursachen einer Kontrastmittelanreicherung

Neoplastische Erkrankungen, die die Hirnhäute betreffen, lassen sich in gutartige und bösartige Tumore unterteilen. Eine der häufigsten Entitäten sind hierbei die gutartigen Meningeome, die in dieser Studie ausgeschlossen wurden. Zu den bösartigen Neoplasien gehören Tumore, die die Meningen sekundär infiltrieren, z.B. durch lymphoproliferative Erkrankungen oder durch Metastasen solider Tumore. Bei diesen zwei Gruppen können die Pachymeninx und die Leptomeninx betroffen sein, während bei primären ZNS-Tumoren, die über den Liquor metastasieren, nur die Leptomeninx involviert ist. (Cinnamon et al. 1994, S. 474–475) Als Überbegriff für die von Metastasen betroffenen Meningen, wurde der Ausdruck „Meningeosis neoplastica“ (oder auch verkürzt „Meningeose“) eingeführt. „Meningeosis neoplastica (Synonyme: Leptomeningeose, meningeale Karzinomatose; englisch: „neoplastic“/“carcinomatous meningitis“, [...]) bezeichnet die diffuse Aussaat maligner Zellen in den Liquor cerebrospinalis und/oder in die angrenzenden Hirnhäute (Leptomeningen).“ (Strik und Prömmel 2010, S. 230) Diese Aussaat kann zerebral, spinal oder kombiniert auftreten und

betrifft etwa 5-8% der Patienten mit soliden Tumoren. Am Häufigsten betroffen sind Patienten mit Karzinomen der Mamma, der Lungen und der Haut, wobei man bei einer Meningeose durch solide Tumore von einer Meningeosis carcinomatosa spricht.

Wie zu erwarten war der häufigste Primarius des Patientenkollektivs mit 37,5% das Mammakarzinom, gefolgt von Lungenkarzinomen mit knapp 19% und Melanomen bzw. Prostatakarzinomen mit jeweils 12,5%. Vergleicht man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit Literaturangaben, entspricht die Verteilung der Krankheitsätiologien für Meningeosen bei soliden Tumoren weitgehend den aufgeführten Prozentsätzen (Literatur/ eigene Ergebnisse): Mammakarzinom (11-60%/ 37,5%); Lungenkarzinom (9-25%/ 19%); Melanom (20%/ 12,5%). (Strik und Prömmel 2010)

Insgesamt zeigten sich bei 25 Patienten Veränderungen im MRT, welche mit einer Meningeose zu vereinbaren sind. Diese Veränderungen sind am häufigsten in Form einer Verdickung der Hirnhäute mit fokal- oder diffus-nodulärem Charakter beschrieben worden, jedoch ist auch eine lineare Signalerhöhung möglich. Ein ähnliches radiologisches Erscheinungsbild findet sich diesbezüglich bei Pilzinfektionen der Meningen. (Smirniotopoulos et al. 2007, S. 533); (Cinnamon et al. 1994, S. 476)

Neun der 25 Patienten erfüllten nicht die Einschlusskriterien, da die Auffälligkeiten spinal oder infratentoriell auftraten, die Liquorzytologie fiel lediglich bei 10 der 25 Patienten positiv aus. In die Studie eingeschlossen werden konnten schließlich 16 Patienten (14,8% des Gesamtkollektivs) für die Subgruppe der Meningeosis neoplastica bzw. carcinomatosa. Auch hier ergab die Liquorpunktion allerdings bei lediglich vier der 16 Betroffenen ein positives Ergebnis. Leider konnte retrospektiv aufgrund unzureichender Dokumentation nicht mehr nachvollzogen werden, bei welcher Anzahl der 25 Patienten überhaupt eine Liquorpunktion durchgeführt wurde und bei wem eine adhärente Meningeosis mit ggfs. negativer Zytologie vorlag. Infolgedessen lassen sich keine validen Aussagen treffen, wie hoch die Sensitivität und Spezifität der MRT in der Diagnostik von Meningeosen einzuschätzen ist.

In einer Arbeit von Strik und Prömmel wurde die Sensitivität von MRT und Liquorzytologie für die Diagnose einer Meningeosis neoplastica verglichen. Hier zeigte sich, dass die MRT eine hohe Sensitivität bei Meningeosen soliden Ursprungs hat, vor allem wenn zusätzlich erhöhte Zellzahlen bei der Liquoranalyse vorliegen. Begründet wurde dies durch eine Adhärenz der malignen Zellen an die Meningen, die infolgedessen KM anreichern. Bei Meningeosen hämatologischen Ursprungs zeigte jedoch die Liquorzytologie eine höhere Sensitivität als die MRT. Dies ließe sich unter anderem dadurch erklären, dass die malignen Zellen eher frei in den Liquorräumen vorliegen und keine festen Zellverbände bilden, wie bei Meningeosen epithelialen Ursprungs, welche sich an die Meningen anlagern. Da in ca. einem Drittel der Fälle die Liquoranalyse negativ ausfiel, konnte geschlussfolgert werden, dass sich die Kombination aus MR-Bildgebung und Liquoranalyse positiv auf eine frühe Diagnosestellung der Meningeose auswirken kann. (Prömmel et al. 2013, S. 4) Sinnvoll wäre eine prospektive MR-Analyse bei Verdacht auf Meningeose mit anschließender Liquorpunktion durchzuführen, um eine genaue Vorstellung der Spezifität einer alleinigen MR-basierten Detektion von Meningeosen zu erhalten. Dabei zählt die Untersuchung des Liquors als Goldstandard in der Diagnostik einer Meningeose, da in ca. 30% der MRTs keine pathologische Anreicherung sichtbar ist. (Chamberlain 2008, S. 969–970) Die Liquorpunktion kann aber ebenfalls zu einer Reizung der Meningen und somit zu verdächtigen Befunden in der MR-Bildgebung führen, weshalb die MR-Diagnostik vor der Liquorentnahme durchgeführt werden sollte.

Neben Meningeosen soliden Ursprungs können ebenso Patienten mit Leukämien (Meningeosis leucaemica), Lymphomen (Meningeosis lymphomatosa) und seltener mit primären ZNS-Tumoren eine Meningeose entwickeln. (Strik und Prömmel 2010, S. 230–231) Die große Anzahl an Patienten mit sekundär in die Meningen oder in das Hirnparenchym metastasierten Karzinomen wird in dieser Arbeit zweifelsfrei repräsentiert, es fehlen allerdings lymphatische und leukämische Meningeosen.

Hervorzuheben ist der Fall eines Patienten in dem untersuchten Kollektiv mit einem seltenen supratentoriellen, primitiv neuroektodermalen Tumor (ST-PNET) und primärer Meningeosis neoplastica.

Bei den restlichen Patienten in der Gruppe der Neoplasien befanden sich sieben Patienten, die eine Kontrastmittelanreicherung der Meningen aufgrund von in Nähe der Meningen lokalisierten parenchymalen Hirnmetastasen zeigten. Ein möglicher Mechanismus der dabei vorliegenden Tumorzellaussaat wird in der Literatur dadurch erklärt, dass Tumorzellen von oberflächlich gelegenen parenchymalen Metastasen abgeschilfert werden und Anschluss an das Liquorsystem gewinnen, wodurch sie sekundär die Meningen infiltrieren können. (Sze et al. 1989, S. 1048)

8.2.4 Ischämische Ursachen einer Kontrastmittelanreicherung

In der letzten Gruppe mit ischämischen Ursachen konnte ein Patient mit corticalem Infarkt diagnostiziert werden, dessen Kontrastmittelanreicherung der Meningen am ehesten durch Gefäßkollateralen oder Irritation der Meningen durch den darunterliegenden Infarkt begründet ist. (Cinnamon et al. 1994, S. 495)

8.2.5 Literaturvergleich der Krankheitsentitäten

Sze et al. untersuchten die Verteilung meningealer Erkrankungen bei 175 Patienten mit kontrastmittelunterstützten Kopf-MRTs. Bei 52 dieser Patienten konnte eine Signalanhebung der Meningen gezeigt werden, davon 22 Patienten mit Meningeosis carcinomatosa und 30 Patienten mit anderen Erkrankungen. Wie in der vorliegenden Arbeit wurden Meningeome, als primäre meningeale Erkrankungen, ausgeschlossen. Durch die Ähnlichkeit dieser Studie mit der hier durchgeführten Arbeit, können die erhobenen Daten gut miteinander verglichen werden. Die folgende Tabelle stellt die Ursachen der meningealen Kontrastmittelanhebung zwischen den 52 Patienten der o.g. Studie und den 108 Patienten dieser Arbeit gegenüber:

Tabelle 21: Ursachen einer Kontrastmittelanreicherung. Vergleich zwischen den in dieser Studie erhobenen Daten und Literaturangaben. Diagnosen und Gruppen sind an die genannte Studie angepasst, Prozentwerte wurden gerundet. (Sze et al. 1989)

Ursachen der Kontrastmittelanreicherung	Sze et al.	Eigene Werte
Meningeosen	42%	15%
Trauma oder Behandlung	27%	54%
Infektiös oder entzündlich	12%	18%
Subduralhämatom	6%	3%
Subakuter Infarkt	6%	1%
Schädelmetastasen	4%	1%
Cortexnahe Hirnmetastasen	2%	6%
Gesamt	99%	98%

Auffällig sind die großen Unterschiede für die Diagnosen „Meningeose“ und „Trauma oder intrakranieller Eingriff“: Sze et al. fanden Meningeosen in 42% der untersuchten Patienten, während in dieser Arbeit nur ca. 15% der Patienten eine Meningeosis zeigten. Ein möglicher Grund dafür ist, dass rein infratentorielle Meningeosen in der vorliegenden Arbeit ausgeschlossen werden mussten, da die definierten Messlokalisationen nur supratentoriell festgelegt wurden. Aufgrund dessen wurden 9 Fälle von Meningeosen nicht in die Studie aufgenommen, was einem Prozentsatz von zusätzlich ca. 8% entspricht. Des Weiteren ist das Patientenkollektiv, im Vergleich zu der Arbeit von Sze et al., in der hier vorliegenden Studie mehr als doppelt so groß und damit aussagekräftiger. Bisher wurde in keiner Studie mit einem vergleichbar großen Patientenkollektiv eine systematische Analyse verdickter Meningen durchgeführt und dabei die Häufigkeiten von Meningeosen untersucht. Dementsprechend kann durch diese Arbeit eine Aussage darüber getroffen werden, wie hoch die Zahl an Meningeosen bei einem größeren Patientenkollektiv einzuschätzen ist, bei dem sich im MRT eindeutige KM-Anreicherungen nachweisen lassen.

Die Diagnose „Trauma oder Behandlung“ wurde in der vorliegenden Arbeit bei doppelt so vielen Patienten gestellt, wie bei Sze et al., was daran liegen könnte, dass am UKGM sehr viele neurochirurgische Operationen durchgeführt werden. Die große Anzahl kann ebenfalls dadurch erklärt werden, dass Trepanationen meist supratentorielle Läsionen der Dura zur Folge haben, die durch die festgelegten Messkriterien in dieser Studie überrepräsentativ vertreten sind.

8.3 Morphologie und Signalintensität

Die Morphologie und Signalintensität wurden anhand von nativen T2-FLAIR-Sequenzen bewertet. Dabei zeigt sich, dass die Einteilung der Morphologie der Meningen in regulär oder irregulär bei meningealen Erkrankungen nicht diagnostisch anwendbar ist, da der Großteil mit 92,6% als regulär eingeschätzt wurde. Das Signalverhalten pathologisch veränderter Meningen ist dagegen bei 45,4% der Patienten in der Beobachtungsgruppe hyperintens, weniger häufig fanden sich Isointensität (29,6%) oder Hypointensität (20,4%). Da kein Vergleich der Morphologie und Signalintensität mit gesunden Meningen vorliegt, kann allerdings nur eine rein deskriptive Beurteilung erfolgen. Für die häufigsten Erkrankungen wurde eine genaue Analyse der Signalintensität vorgenommen: unter den Meningitiden zeigt sich ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen den Intensitäten, bei Liquorpunktionen kann von einem iso- bis hyperintensen Signal ausgegangen werden. Die Meningen bei Trepanationen zeigen sich größtenteils hyperintens, bei Meningeosen iso- bis hyperintens und bei parenchymalen Metastasen hypo- bis isointens. Generell kann damit gefolgert werden, dass in der Gruppe der entzündlichen Erkrankungen alle Veränderungen der Signalalterationen vorkommen, bei mechanischen Erkrankungen ein Trend zur Hyperintensität erkennbar ist und die neoplastischen Erkrankungen iso- bis hyperintens erscheinen. Diese Veränderungen sind jedoch nicht spezifisch genug um mit den T2-FLAIR-Sequenzen diagnostische Unterscheidungen zu treffen. Es zeigt sich, dass signalintense Meningen keine malignen Ursachen aufweisen müssen, und sich keine klaren Unterschiede in der Morphologie oder Signalintensität zwischen gesunden und kranken Hirnhäuten finden lassen. Eine

diagnostische Entscheidungshilfe bieten FLAIR-Sequenzen demnach nur bedingt über unterschiedliche Signalintensitäten oder anhand ihrer Morphologie.

8.4 MRT-Techniken

Bisher wurde keine vergleichbare Studie mit einem entsprechend umfangreichen Patientenkollektiv durchgeführt, wie in der hier vorgestellten Arbeit. Insbesondere die moderne 3D MP-RAGE-Sequenz wurde mit der Fragestellung der Überlegenheit im Vergleich zu kontrastmittelunterstützten T1-Sequenzen bei leptomeningealen Erkrankungen in einer Studie mit lediglich 12 Patienten untersucht (Fukuoka et al. 2010) und in einer weiteren Studie (N=78 Patienten) mit 3D T1-SPACE(sampling perfection with application optimized contrast using different flip-angle evolutions)- und 3D T2-FLAIR-Sequenzen verglichen. (Jeevanandham et al. 2017)

Die eigenen Daten zeigen, dass kontrastmittelunterstützte 3D MP-RAGE-Sequenzen bei der Beurteilung der Meningen einen größeren Durchmesser liefern als kontrastmittelunterstützte T1-Sequenzen (2,16mm vs. 1,87mm), welche gerade in den axialen Sequenzen eine deutlich geringere Dicke darstellen (2,13mm vs. 1,74mm). Einfluss darauf hat womöglich die größere Schichtdicke bei axialen T1-Sequenzen von 6mm gegen 4mm bei coronaren T1-Sequenzen und 1mm bei 3D MP-RAGE, die zu einer ungenaueren Messung führen könnte. Im Vergleich zu T1- bzw. T2-gewichteten Spin-echo und Fast-spin-echo-Sequenzen sind kontrastmittelunterstützte T1-Sequenzen bei der Befundung diffuser meningealer Veränderungen u.a. aufgrund einer höheren Signalintensität zu bevorzugen (Kreuzberg et al. 2004). Die eigene Befundung zeigte allerdings, dass 3D MP-RAGE-Sequenzen durch eine prominentere Darstellung der Meningen und kleiner anatomischer Strukturen, ein subjektiv besseres Kontrastverhältnis und eine dünnere Schichtdicke, genauere Ergebnisse in Bezug auf den Durchmesser der Meningen bei generalisierten oder lokalisierten KM-Anreicherungen liefern können.

Weitere Hinweise auf die Unterlegenheit von T1-Sequenzen ergeben sich aus einer Arbeit von Brant-Zawadzki et al., die zeigen konnte, dass bei 33 Patienten

mit bekannten fokalen Hirnläsionen die Bild- und Kontrastqualität kontrastmittelunterstützter 3D MP-RAGE-Sequenzen zwischen grauer und weißer Substanz im Vergleich zu T1-Sequenzen (ebenfalls post-Gd) genauer ist, und sich mittels 3D MP-Rage mehr Bildmaterial akquirieren lässt. Außerdem deckten die MP-RAGE-Datensätze mehr fokale Läsionen auf. (Brant-Zawadzki et al. 1992)

Downs et al. konnten allerdings bei kleinen Läsionen unter 5mm keinen Unterschied im Kontrastverhältnis bei 1,5 Tesla zwischen T1 Turbo-spin-echo- und MP-RAGE-Sequenzen sowie bei 3 Tesla zwischen T1-FLAIR- und MP-RAGE-Sequenzen (alle prä- und post-KM) erkennen. (Downs et al. 2013)

Beide letztgenannten Studien haben die Einschränkung, dass keine Vergleiche bei rein meningealen Erkrankungen erfolgt sind und die Sequenzen z.T. nicht ohne Weiteres vergleichbar sind. Sie geben aber trotzdem Hinweise auf mögliche Unterschiede und bestätigen zum Teil die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit.

Vorteile der FLAIR-Sequenzen bei der Beurteilung meningealer Veränderungen sind die Unterdrückung des Liquorsignals und Signalanhebungen nicht-veränderter corticaler Gefäße. Allerdings zeigen Daten von Singh et al. eine geringere Sensitivität von prä- und post-KM FLAIR-Sequenzen in der Entdeckung intrakranieller neoplastischer leptomeningealer Erkrankungen, als kontrastmittelunterstützte T1-Sequenzen. (Singh et al. 2002, S. 817)

In der hier durchgeführten Arbeit wurde nicht die Frage gestellt, ob eine meningeale Erkrankung vorliegt oder nicht. Es konnte gezeigt werden, dass sich native (prä-KM) FLAIR-Sequenzen anhand von Morphologie und Signalintensität eher weniger für die Evaluierung meningealer Erkrankungen eignen, als kontrastmittelunterstützte T1-Sequenzen. Vergleicht man jedoch moderne kontrastmittelunterstützte 3D T2-FLAIR- mit MP-RAGE- und T1-Sequenzen bei leptomeningealen Erkrankungen, bietet das 3D T2-FLAIR-Verfahren mehr Informationen, in Bezug auf das Ausmaß oder das Vorhandensein einer meningealen KM-Anreicherung. (Fukuoka et al. 2010) Auch die oben genannte Studie von Jeevanandham et al. legt nahe, dass sich 3D T1-SPACE- und 3D T2-FLAIR-Sequenzen besser ($p < 0,05$) für die Evaluierung meningealer Veränderungen eignen, als 3D MP-RAGE-Sequenzen. Es konnten durch eine

vermehrte Signalanhebung insgesamt mehr meningeale Pathologien entdeckt werden, wobei die SPACE-Sequenzen vor allem Auffälligkeiten der Dura und der Sulci offenlegten und die FLAIR-Sequenzen Unregelmäßigkeiten der basalen Zisternen zeigen konnten. (Jeevanandham et al. 2017)

Zusammenfassend belegen die hier erhobenen und in der Literatur beschriebenen Daten, dass unter den Sequenzen T1 + KM und 3D MP-RAGE + KM das MP-RAGE-Verfahren am besten geeignet ist, durch eine Messung der Dicke der Meningen eine mögliche Pathologie aufzudecken. Anhand der Signalintensität und Morphologie lassen native, schnell durchführbare T2-FLAIR-Sequenzen keine Evaluierung der meningealen Erkrankung zu. Für Nachweis und Evaluierung meningealer Veränderungen anhand einer Signalanhebung sind möglicherweise neuere Verfahren, wie dreidimensionale T2-FLAIR- oder SPACE-Sequenzen nativen FLAIR- und kontrastmittelunterstützten MP-RAGE-Verfahren überlegen. Da die modernen 3D-Sequenzen allerdings die doppelte Untersuchungszeit (bis zu 7 Minuten) im Vergleich zu konventionellen Sequenzen in Anspruch nehmen können, bleibt die Frage nach der breiten Einsetzbarkeit in der täglichen Routine bestehen. Allerdings wurde in keiner der o.g. Studien der Durchmesser der Meningen, sondern die mögliche Überlegenheit eines MRT-Verfahrens zur Entdeckung meningealer Anomalien untersucht.

8.5 Reliabilität und Methodenkritik

Für die Reliabilitätsanalyse der erhobenen Daten in der Beobachtungsgruppe für 3D MP-RAGE-Sequenzen, wurde nach zwei Monaten eine erneute Messung von n=39 Patienten der Beobachtungsgruppe durchgeführt. Mit einem coronaren Median von 2mm und einem axialen Median von 1,9mm zeigen die Reliabilitätsdaten sowohl unter parametrisch, als auch nicht-parametrisch statistischer Berechnung einen signifikanten ($p < 0,001$) Unterschied zwischen den beiden Messungen und damit eine schlechte Reliabilität. Die Daten legen offen, dass die Dicke der Meningen in der ersten Messung größer ausgefallen ist als bei der Nachmessung. Dies könnte einerseits darauf beruhen, dass es nicht

möglich ist, an der exakt gleichen Lokalisation zu messen, und es andererseits innerhalb des definierten Messbereichs von 2cm coronar bzw. 3cm axial signifikante Unterschiede in der Dicke der Meningen gibt. Dies erklärt allerdings die große Abweichung der Nachmessung nicht vollständig, da bei der umfangreichen Gruppengröße dieser Arbeit eine zufällige Verteilung der Werte vorliegen müsste. Deshalb muss davon ausgegangen werden, dass trotz dieser vermeintlich exakten Messmethode, bei der zweiten Messung die messende Person mehr Erfahrung hatte und dadurch genauere Ergebnisse lieferte. Eine bessere Reliabilität hätte erreicht werden können, wenn erst nach einer ausreichenden Übungszeit die Messungen für die Studie durchgeführt worden wären.

Trotz der schlechten Reliabilität bleiben die Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant. Betrachtet man die Angaben in Vorpublikationen sowie die Ergebnisse der zweiten Messungen sollte für 3D MP-RAGE-Sequenzen schon ab einem Durchmesser von 1,9mm von einer meningealen Verdickung ausgegangen werden.

Die Arbeit beinhaltet einige Limitationen, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. Zum einen hätte eine Verblindung der Beobachtungs- und Kontrollgruppe und die Auswertung durch mindestens einen erfahrenen Radiologen zu aussagekräftigeren Ergebnissen geführt, was allerdings aus personellen Gründen nicht möglich war. Zum anderen war die Dokumentation der Diagnosen in den Krankenunterlagen nicht immer präzise bzw. keine exakte pathologische Diagnose verfügbar. So musste sich die Auswertung zum Teil auf die rein klinische Diagnose stützen.

Trotz der Gruppengröße von n=121 in der Kontrollgruppe muss einschränkend aufgeführt werden, dass diese Gruppe höchstwahrscheinlich nicht repräsentativ ist. Dies ist dadurch begründet, dass in einem relativ kurzen Zeitraum von ca. einem Monat alle Patienten mit blander, KM-unterstützter 3D MP-RAGE-Bildgebung in die Kontrollgruppe eingeschlossen wurden. Hier hätte eine Randomisierung über einen längeren Zeitraum von beispielsweise einem Jahr oder mehr bzw. die Auswahl eines an bestimmte Parameter der

Beobachtungsgruppe angepassten Patientenkollektivs erfolgen können. So bleibt unklar, in welchem Ausmaß sich die gewonnenen Ergebnisse tatsächlich von der Normalbevölkerung unterscheiden.

Weiterhin kritisch zu hinterfragen ist die Vergleichbarkeit der MRT-Verfahren aufgrund verschiedener Schichtdicken. Allerdings wurde bei allen Verfahren die gleiche Magnetfeldstärke verwendet und dadurch Unterschiede in der Auflösung zwischen den Sequenzen vermieden. Während der Messungen fiel jedoch auf, dass die Grenze der Meningen bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla nicht scharf dargestellt wird, und somit auflösungsbedingte Fehlmessungen resultieren können. Diese Fehler könnten durch höhere Magnetfeldstärken (3 Tesla oder mehr) minimiert werden.

Um einen Vergleich zu nicht-veränderten Meningen zu haben, wäre eine Kontrollgruppe für die FLAIR- und T1-Sequenzen vonnöten gewesen. Mit den erhobenen Daten können deshalb für FLAIR- und T1-Verfahren nur Tendenzen aufgezeigt werden.

8.6 Ausblick

Die hier vorgestellte Arbeit ist mit ca. 41.500 durchsuchten Befunden, knapp 2400 Treffern im Datensatz und schließlich 108 Patienten eine der größten bislang durchgeführten kontrollierten Studien, die meningeale Veränderungen bei verschiedenen MRT-Verfahren untersucht hat. Es ist soweit ersichtlich die einzige Studie, in der bei einem derart großen Patientenkollektiv eine systematische Analyse der Dicke pathologisch veränderter Meningen durchgeführt wurde. Es ließ sich nicht abschließend klären, wie groß das untersuchte Kollektiv der in der Literatur beschriebenen Studie war, die von einer Dicke von unter 2mm bei gesunden Meningen ausgegangen ist.

Es konnte gezeigt werden, dass nicht nur neoplastische, sondern auch entzündliche und mechanische Veränderungen eine Kontrastmittelaufnahme und Verdickung der Hirnhäute zur Folge haben können, und die subjektive Einschätzung dieser Verdickung durch erfahrene Neuroradiologen mittels objektiver Messung der meningealen Durchmesser verifiziert werden können.

Die zahlenmäßig größte Gruppe belegte mit 56,5% von allen Diagnosen die Gruppe der mechanischen Veränderungen, gefolgt von neoplastischen Veränderungen mit 23,1%, davon ca. 14,8% Meningeosen, und als dritte große Gruppe die entzündlichen Veränderungen mit 17,6%.

Die 3D MP-RAGE-Technik hat die Befundung der Meningen dahingehend verändert, dass aufgrund verschiedener Vorteile dieses Verfahrens eine exaktere Analyse erkrankter Meningen möglich ist, als dies bei herkömmlichen T1-Sequenzen der Fall wäre. Ein pathognomonisches Bild für die erfassten Erkrankungen kann mittels nativen T2-FLAIR-Sequenzen allerdings nicht belegt werden. Ebenso wenig sollte eine Verdickung der Meningen unüberlegt dazu führen, eine Tumorerkrankung, wie eine Meningeose, anzunehmen.

Für die tägliche Praxis kann aus den Ergebnissen gefolgert werden, dass ab einem Durchmesser von 1,9mm bei kontrastmittelunterstützten 3D MP-RAGE- und T1-Sequenzen der Verdacht einer meningealen Veränderung besteht. Native T2-FLAIR-Sequenzen sind für den Einsatz in der Befundung von Hirnhauterkrankungen nur bedingt anwendbar und können durch ihr Signalverhalten ggfs. Hinweise auf die Art der Erkrankung geben. Schlussendlich haben sich 3D MP-RAGE-Sequenzen gegenüber T1-Sequenzen als überlegen in der Analyse erkrankter Meningen erwiesen.

9 Zusammenfassung

Kontrastmittelanreicherungen der Meningen können bei vielen Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie beobachtet werden. Die Einführung neuer MRT-Verfahren, wie der dreidimensionalen „magnetization-prepared rapid-acquisition-gradient-echo“ (3D MP-RAGE)-Sequenz, haben zu einer prominenteren Darstellung veränderter Meningen geführt und sich in der alltäglichen, klinischen Praxis etabliert. Unklar blieb bislang allerdings, ob eine subjektive Verdickung erkrankter Meningen objektiv quantifizierbar ist und durch Messungen signifikante Unterschiede im Durchmesser und der Morphologie zu ermitteln sind. Ziel dieser Arbeit war, neben der Analyse verdickter Meningen in dem bislang größten vergleichbaren Patientenkollektiv, die klinischen Ursachen kontrastmittelaufnehmender Meningen bei unterschiedlichen MRT-Verfahren zu untersuchen, besonders in Hinblick auf die Meningeosis neoplastica.

Dazu wurden ca. 41.500 Befunde aus den Jahren 2011-2016 mittels Stichwortsuche durchsucht, von denen 197 Untersuchungen in die Studie aufgenommen wurden und schließlich 108 Patienten komplett analysiert werden konnten. Verglichen wurden Schädel-MRTs nach Kontrastmittelgabe mit den Sequenzen T1 und 3D MP-RAGE gegen eine Kontrollgruppe von 121 Patienten mit normalen Meningen. Native T2-FLAIR-Sequenzen wurden für die Analyse der Morphologie und Signalintensität genutzt.

Es konnte gezeigt werden, dass sich die visuelle Einschätzung einer meningealen Verdickung in der Beobachtungsgruppe durch Messungen des Durchmessers der Meningen (Mittelwert der Dicke 2,16mm), im Vergleich zu einer als normal befundeten Kontrollgruppe (Mittelwert der Dicke 1,47mm), bestätigen lässt ($p < 0,001$). Als optimales Verfahren zur Beurteilung der Meningen bewährte sich die kontrastmittelgestützte 3D MP-RAGE Sequenz.

Die Daten zeigten weiterhin, dass sich native T2-FLAIR-Sequenzen anhand von Morphologie und Signalverhalten nicht zur Diagnosestellung eignen. Wie erwartet waren verschiedene Pathologien für die Verdickung der Meningen verantwortlich. So lagen bei 56,5% der Patienten eine mechanische, bei 23,1%

eine neoplastische und bei 17,6% eine entzündliche Ursache zugrunde, wobei 14,8% auf die Meningeosis neoplastica entfielen. Die restlichen 2,8% zeigten eine ischämische Ursache oder blieben unbekannt.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine pathologische Kontrastmittelaufnahme der Meningen durch erfahrene Neuroradiologen allein durch die subjektive Einschätzung diagnostiziert werden kann und dass eine Vielzahl unterschiedlicher Pathologien eine Verdickung der Meningen zur Folge hat. Folglich sollte eine Kontrastmittelanreicherung der Hirnhäute nicht voreilig zu der Diagnose einer Meningeosis neoplastica führen. Durch angepasste Messmethodik könnten zukünftige Studien die Verlässlichkeit der gewonnenen Ergebnisse noch stärker untermauern.

10 Abstract

Abnormal contrast enhancement of the cerebral meninges in magnetic resonance imaging (mri) can be observed in several diseases of various aetiology. The introduction of three-dimensional contrast enhanced (CE) „magnetization-prepared rapid-acquisition-gradient-echo“(mp-rage) sequences into routine MR-imaging resulted in a more prominent appearance of the meninges. However, it remained unclear if the visual assessment of meningeal thickening by a radiologist is reproducible by imaging software-based measurement. Furthermore, the suitability of this radiological parameter to determine significant differences in meningeal diameter and enhancement patterns was still questionable. This study analysed contrast-enhanced meninges in the largest comparable patient collective to date. The main goal of this analysis was to investigate the clinical conditions and diseases affecting the meninges, especially with regard to neoplastic meningitis (NM).

To start out, the reports on approximately 41,500 MRI examinations from 2011 to 2016 were scanned by keyword search. 197 cases could be included in the study, of which 108 could be fully analysed with routine radiological analysis software. CE T1 sequences of the brain were compared with CE mp-rage-sequences against a control group of 121 patients whose meninges had a regular appearance. Additionally, native T2-FLAIR sequences were used for the analysis of morphology and signal intensity.

The analysis by measurements of the meningeal diameter confirmed the visual assessment: meninges were significantly larger in the observation group (mean thickness 2.16mm) as compared to the control group with normal appearing meninges (mean thickness 1.47mm) ($p < 0.001$). The CE mp-rage sequence proved to be the best method for assessing the meninges, even better than conventional CE T1 images. Furthermore, it can be inferred from the data that native T2-FLAIR sequences are not suitable for diagnosis based on morphology and signal intensity. The causes of meningeal thickening were in 56.5% mechanical, in 23.1% neoplastic, of which 14.8% account for neoplastic

meningitis, and in 17.6% inflammatory. The remaining 2,8% accounted for ischemic alterations or stayed unclear.

These results reveal that a large number of pathologies result in thickening of the meninges. Additionally, the measurements indicate that experienced neuroradiologists are capable of diagnosing pathological contrast enhancement based on subjective assessment alone. Consequently, a contrast enhancement of the meninges should not prematurely lead to the diagnosis of neoplastic meningitis. Adjustments to the method of measurement for future studies could further strengthen the herein attained results.

11 Literaturverzeichnis

- 1.Ahmad, Armeen; Azad, Sheenam; Azad, Rajiv (2015): Differentiation of Leptomeningeal and Vascular Enhancement on Post-contrast FLAIR MRI Sequence: Role in Early Detection of Infectious Meningitis. In: *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR* 9 (1), TC08-12. DOI: 10.7860/JCDR/2015/11519.5387.
- 2.Antony, Joyce; Hacking, Craig; Jeffree, Rosalind L. (2015): Pachymeningeal enhancement-a comprehensive review of literature. In: *Neurosurgical review* 38 (4), S. 649–659. DOI: 10.1007/s10143-015-0646-y.
- 3.Aumüller, Gerhard; Wurzinger, Laurenz J. (2010): Anatomie. 208 Tabellen. 2. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-46981>.
- 4.Blitshteyn, Svetlana; Mechtler, Laszlo L.; Bakshi, Rohit (2004): Diffuse dural gadolinium MRI enhancement associated with bilateral chronic subdural hematomas. In: *Clinical imaging* 28 (2), S. 90–92. DOI: 10.1016/S0899-7071(03)00205-5.
- 5.Brant-Zawadzki, M.; Gillan, G. D.; Nitz, W. R. (1992): MP RAGE. A three-dimensional, T1-weighted, gradient-echo sequence--initial experience in the brain (Abstract). In: *Radiology* 182 (3), S. 769–775. DOI: 10.1148/radiology.182.3.1535892.
- 6.Caravan, P.; Ellison, J. J.; McMurry, T. J.; Lauffer, R. B. (1999): Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications. In: *Chemical reviews* 99 (9), S. 2293–2352.
- 7.Chamberlain, Marc C. (2008): Neoplastic meningitis. In: *The oncologist* 13 (9), S. 967–977. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0138.
- 8.Cinnamon, Jay; Sharma, Mahendra; Gray, Daniel; Greenberg, Rona; Hyman, Roger A. (1994): Neuroimaging of meningeal disease. In:

- Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 15 (6), S. 466–498. DOI: 10.1016/S0887-2171(05)80018-6.
9. Downs, Richard Keith; Bashir, Mariah Haider; Ng, Chin Kau; Heidenreich, Jens Olaf (2013): Quantitative contrast ratio comparison between T1 (TSE at 1.5T, FLAIR at 3T), magnetization prepared rapid gradient echo and subtraction imaging at 1.5T and 3T. In: *Quantitative imaging in medicine and surgery* 3 (3), S. 141–146. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4292.2013.05.02.
 10. Farn, J. W.; Mirowitz, S. A. (1994): MR imaging of the normal meninges: comparison of contrast-enhancement patterns on 3D gradient-echo and spin-echo images. In: *AJR. American journal of roentgenology* 162 (1), S. 131–135. DOI: 10.2214/ajr.162.1.8273651.
 11. Fellner, F.; Holl, K.; Held, P.; Fellner, C.; Schmitt, R.; Bohm-Jurkovic, H. (1996): A T1-weighted rapid three-dimensional gradient-echo technique (MP-RAGE) in preoperative MRI of intracranial tumours. In: *Neuroradiology* 38 (3), S. 199–206.
 12. Fukuoka, H.; Hirai, T.; Okuda, T.; Shigematsu, Y.; Sasao, A.; Kimura, E. et al. (2010): Comparison of the added value of contrast-enhanced 3D fluid-attenuated inversion recovery and magnetization-prepared rapid acquisition of gradient echo sequences in relation to conventional postcontrast T1-weighted images for the evaluation of leptomeningeal diseases at 3T. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 31 (5), S. 868–873. DOI: 10.3174/ajnr.A1937.
 13. Guermazi, A.; Lafitte, F.; Miaux, Y.; Adem, C.; Bonneville, J. F.; Chiras, J. (2005): The dural tail sign--beyond meningioma. In: *Clinical radiology* 60 (2), S. 171–188. DOI: 10.1016/j.crad.2004.01.019.
 14. Hazany, Saman; Go, John L.; Law, Meng (2014): Magnetic resonance imaging of infectious meningitis and ventriculitis in adults. In: *Topics in magnetic resonance imaging : TMRI* 23 (5), S. 315–325. DOI: 10.1097/RMR.0000000000000034.
 15. Henegar, M. M.; Moran, C. J.; Silbergeld, D. L. (1996): Early postoperative magnetic resonance imaging following nonneoplastic cortical resection. In:

- Journal of Neurosurgery* 84 (2), S. 174–179. DOI: 10.3171/jns.1996.84.2.0174.
16. Jansen, Olav; Forsting, Michael; Sartor, Klaus; Bendszus, Martin (2008): *Neuroradiologie*. 16 Tabellen. 4. vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme (RRR Referenz-Reihe Radiologie).
 17. Jeevanandham, Balaji; Kalyanpur, Tejas; Gupta, Prashant; Cherian, Mathew (2017): Comparison of post-contrast 3D-T1-MPRAGE, 3D-T1-SPACE and 3D-T2-FLAIR MR images in evaluation of meningeal abnormalities at 3-T MRI (Abstract). In: *The British journal of radiology* 90 (1074), S. 20160834. DOI: 10.1259/bjr.20160834.
 18. Kamra, P.; Azad, R.; Prasad, K. N.; Jha, S.; Pradhan, S.; Gupta, R. K. (2004): Infectious meningitis: prospective evaluation with magnetization transfer MRI. In: *The British journal of radiology* 77 (917), S. 387–394. DOI: 10.1259/bjr/23641059.
 19. Keshavaraj, Ajantha; Gamage, Ranjanie; Jayaweera, Gm; Gooneratne, Inuka Kishara (2012): Idiopathic hypertrophic pachymeningitis presenting with a superficial soft tissue mass (Abstract). In: *Journal of neurosciences in rural practice* 3 (2), S. 193–195. DOI: 10.4103/0976-3147.98240.
 20. Kreuzberg, B.; Kastner, J.; Ferda, J. (2004): The contribution of MRI to the diagnosis of diffuse meningeal lesions. In: *Neuroradiology* 46 (3), S. 198–204. DOI: 10.1007/s00234-003-1046-5.
 21. Kuzma, B.; Goodman, J. M. (1996): Diffuse dural enhancement. In: *Surgical Neurology* 46 (3), S. 303.
 22. Linn, Jennifer; Wiesmann, Martin; Brückmann, Hartmut (2011): *Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-89569-5>.
 23. Lüllmann-Rauch, Renate; Paulsen, Friedrich (2012): *Taschenlehrbuch Histologie*. 10 Tabellen. 4., vollständig überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme.
 24. Meltzer, C. C.; Fukui, M. B.; Kanal, E.; Smirniotopoulos, J. G. (1996): MR imaging of the meninges. Part I. Normal anatomic features and

- nonneoplastic disease. In: *Radiology* 201 (2), S. 297–308. DOI: 10.1148/radiology.201.2.8888215.
25. Mokri, B. (2001): Posture-related headaches and pachymeningeal enhancement in CSF leaks from craniotomy site. In: *Cephalalgia* 21 (10), S. 976–979. Online verfügbar unter <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=fulltext&D=ovft&NEWS=N&LINKOUT=Y&CSC=Y&AN=00002881-200112000-00007>.
26. Pabst et al. (2013): Grundlagen der Magnetresonanz-Tomographie. Unter Mitarbeit von Klose, Heverhagen, Schäfer, Keil, Theis. Hg. v. Pabst et al. Online verfügbar unter http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/umr_rdi/Teaser/Grundlagen_der_Magnetresonanztomographie_MRT_2013.pdf, zuletzt geprüft am 21.10.19.
27. Patel, Neel; Kirmi, Olga (2009): Anatomy and Imaging of the Normal Meninges. In: *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 30 (6), S. 559–564. DOI: 10.1053/j.sult.2009.08.006.
28. Quint, D. J.; Eldevik, O. P.; Cohen, J. K. (1996): Magnetic resonance imaging of normal meningeal enhancement at 1.5 T (Abstract). In: *Academic radiology* 3 (6), S. 463–468.
29. Reiser, Maximilian; Semmler, Wolfhard (Hg.) (1992): Magnetresonanztomographie. Berlin: Springer-Verlag.
30. Rigakos, Georgios; Liakou, Chrysoula I.; Felipe, Naillid; Orkoulas-Razis, Dennis; Razis, Evangelia (2017): Clinical Presentation, Diagnosis, and Radiological Findings of Neoplastic Meningitis. In: *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 24 (1), S. 9–21.
31. Rojana-udomsart, Arada; Pulkes, Teeraton; Viranuwatti, Kaseansom; Laothamatas, Jiraporn; Phudhichareonrat, Suchart; Witoonpanich, Rawiphan (2008): Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis. In: *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 15 (4), S. 465–469. DOI: 10.1016/j.jocn.2006.11.020.

32. Sato, N.; Bronen, R. A.; Sze, G.; Kawamura, Y.; Coughlin, W.; Putman, C. M.; Spencer, D. D. (1997): Postoperative changes in the brain: MR imaging findings in patients without neoplasms (Abstract). In: *Radiology* 204 (3), S. 839–846. DOI: 10.1148/radiology.204.3.9280269.
33. Schluterman, Keith O.; Fassas, Athanasios B-T; van Hemert, Rudy L.; Harik, Sami I. (2004): Multiple myeloma invasion of the central nervous system (Abstract). In: *Archives of neurology* 61 (9), S. 1423–1429. DOI: 10.1001/archneur.61.9.1423.
34. Schumacher, D. J.; Tien, R. D.; Friedman, H. (1994): Gadolinium enhancement of the leptomeninges caused by hydrocephalus. A potential mimic of leptomeningeal metastasis (Abstract). In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 15 (4), S. 639–641.
35. Schumacher, M.; Orszagh, M. (1998): Imaging techniques in neoplastic meningiosis. In: *Journal of neuro-oncology* 38 (2-3), S. 111–120.
36. Singh, Sanjay K.; Leeds, Norman E.; Ginsberg, Lawrence E. (2002): MR imaging of leptomeningeal metastases: comparison of three sequences. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 23 (5), S. 817–821.
37. Smirniotopoulos, James G.; Murphy, Frances M.; Rushing, Elizabeth J.; Rees, John H.; Schroeder, Jason W. (2007): Patterns of contrast enhancement in the brain and meninges. In: *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 27 (2), S. 525–551. DOI: 10.1148/rg.272065155.
38. Strik, H.; Prommel, P. (2010): Meningeosis neoplastica. Diagnostik und individualisierte Therapie. In: *Der Nervenarzt* 81 (2), 229-41; quiz 242. DOI: 10.1007/s00115-009-2927-6.
39. Sze, G. (1993): Diseases of the intracranial meninges: MR imaging features. In: *AJR. American journal of roentgenology* 160 (4), S. 727–733. DOI: 10.2214/ajr.160.4.8456653.
40. Sze, G.; Soletsky, S.; Bronen, R.; Krol, G. (1989): MR imaging of the cranial meninges with emphasis on contrast enhancement and meningeal

- carcinomatosis. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 10 (5), S. 965–975.
41. Tosaka, M.; Sato, N.; Fujimaki, H.; Takahashi, A.; Saito, N. (2005): Wave-like appearance of diffuse pachymeningeal enhancement associated with intracranial hypotension. In: *Neuroradiology* 47 (5), S. 362–367. DOI: 10.1007/s00234-005-1366-8.
42. Wang, Rui-Jin; Wang, De-Xin; Wang, Jia-Wei; Feng, Zi-Jing (2009): Analysis of 62 adult patients with viral meningitis. In: *Zhonghua shi yan he lin chuang bing du xue za zhi = Zhonghua shiyan he linchuang bingduxue zazhi = Chinese journal of experimental and clinical virology* 23 (3), S. 218–220.
43. Zhao, M.; Geng, T.; Qiao, L.; Shi, J.; Xie, J.; Huang, F. et al. (2014 Jul): Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. Clinical, laboratory and neuroradiologic features in China. In: *Journal of Clinical Neuroscience* 21 (7), S. 1127–1132.
44. Prommel, P.; Pilgram-Pastor, S.; Sitter, H.; Buhk, J-H; Strik, H. (2013): Neoplastic meningitis: How MRI and CSF cytology are influenced by CSF cell count and tumor type. In: *TheScientificWorldJournal* 2013, S. 248072. DOI: 10.1155/2013/248072.

Abbildungen und Tabellen

Abb. 1: Linn, Jennifer; Wiesmann, Martin; Brückmann, Hartmut (2011): Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-89569-5>. Abb. 1.3, Seite 5.

Abb. 2: Aumüller, Gerhard; Wurzing, Laurenz J. (2010): Anatomie. 208 Tabellen. 2. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-46981>. Abb. N-1.44, Seite 1050.

Abb. 3: Pabst et al. (2013): Grundlagen der Magnetresonanztomographie. Unter Mitarbeit von Klose, Heverhagen, Schäfer, Keil, Theis. Hg. v. Pabst et al. Online verfügbar unter http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/umr_rdi/Teaser/Grundlagen_der_Magnetresonanztomographie_MRT_2013.pdf, zuletzt geprüft am 21.10.2019. Abb. 5, Seite 5.

Abb. 4/5: Pabst et al. (2013): Grundlagen der Magnetresonanztomographie. Unter Mitarbeit von Klose, Heverhagen, Schäfer, Keil, Theis. Hg. v. Pabst et al. Online verfügbar unter http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/umr_rdi/Teaser/Grundlagen_der_Magnetresonanztomographie_MRT_2013.pdf, zuletzt geprüft am 21.10.2019. Abb. 6, Seite 6; Abb. 7, Seite 7.

Abb. 6: Fellner, F.; Holl, K.; Held, P.; Fellner, C.; Schmitt, R.; Bohm-Jurkovic, H. (1996): A T1-weighted rapid three-dimensional gradient-echo technique (MP-RAGE) in preoperative MRI of intracranial tumours. In: Neuroradiology 38 (3), S. 199–206. Fig. 1, Seite 200.

Abb. 7: eigene

Abb. 8: Smirniotopoulos, James G.; Murphy, Frances M.; Rushing, Elizabeth J.; Rees, John H.; Schroeder, Jason W. (2007): Patterns of contrast

enhancement in the brain and meninges. In: Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc 27 (2), S. 528. DOI: 10.1148/rg.272065155. Figures 1a, 1b.

Abb. 9 bis 43: eigene.

Tabelle 1 bis 21: eigene.

12 Anhang

a. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Marburg

Adamkiewicz, Balz, Barth, Bartsch, Basler, Bauer, Baum, Becker A., Becker S., Bender, Berger, Bertoune, Bette, Bien, Bliemel, Bösner, Bonaterra, Braun, Brehm, Buchholz, Burchert, Cabanel, Cetin, Czubayko, Daut, Decher, del Rey, Dettmeyer, Dodel, Donner-Banzhoff, Duda, Eberhart, Eggers, Fendrich, Feuser, Frink, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Geks, Geraedts, Giese, Göbert, Görg, Gress, Grosse, Halaszovich, Hammoud, Hegele, Hertl, Hildebrand, Hofmann, Holst, Hoyer, Hundt, Jaques, Jerrentrup, Kalder, Kampmann, Kann, Kanngießer, Kill, Kinscherf, Kircher, Kirschbaum, Klose, Knake, Köhler, König, Kolb-Niemann, Koolmann, Krieg, Kruse, Kühnert, Leonhardt, Lill, Lohoff, Mahnken, Maier, Maisner, Mandrek, Milani, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oberkircher, Oberwinkler, Oertel, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Pankuweit, Patrascan, Pedrosa, Peter, Peterlein, Pfützner, Plant, Preisig-Müller, Printz, Quint, Reese, Renz, Rinné, Rost, Rothmund, Ruchholtz, Rust, Sahmland, Schäfer J., Schäfer M., Schieffer, Schmeck, Schmidt, Schramm, Schratt, Schu, Schütz, Schwarz, Seifart, Seipelt, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sommer, Steininger, Stiewe, Strik, Stuck, Suske, Thieme, Timmermann, Timmesfeld, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Westermann, Wilhelm, Wollmer, Worzfeld, Wrocklage, Wulf, Zavorotnyy, Zemlin

b. Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während meiner Dissertation unterstützt haben.

Großer Dank geht an Professor Herwig Strik, der mir als Doktorvater und gleichzeitig Betreuer von der Ausarbeitung des Dissertationsthemas bis zum Abschluss der Arbeit mit seiner langjährigen Erfahrung bei allen Fragen zur Seite stand und viel seiner Zeit in die Arbeit und meine wissenschaftliche Weiterbildung investiert hat.

Ebenso bedanke ich mich herzlich bei meinem Betreuer Doktor in Humanmedizin/Universität Damaskus Wasim Alhaj Hammoud, der mich bei allen neuroradiologischen Fragestellungen unterstützte und mir immer wieder interessante Einblicke in die MRT-Diagnostik ermöglichte.

Vielen Dank an Dipl. Psych. Werner Cassel für die Expertise in der statistischen Auswertung, ohne dessen Hilfe wir sicherlich mit einigen statistischen Problemen zu kämpfen gehabt hätten.

Des Weiteren möchte ich mich bei Professor Timmermann und Professor Bien für die Durchführung der Dissertation und die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes bedanken. An dieser Stelle auch ein herzliches Dankeschön an alle Ärzte/-innen und Medizinisch-technische Radiologieassistenten/-innen der Abteilung für Neuroradiologie für die Hilfe im Methodikteil und in der Auswertung des Bildmaterials.

Schlussendlich einen besonderen Dank an alle meine Freunde, insbesondere Niels Engelmann für die Korrekturen am Ende der Dissertation, und natürlich an meine Familie, die mich während des gesamten Studiums unterstützt hat.